

Eine Qualitätsanalyse-
Thema: Vergleich der Ergebnisse des deutschen
Myokardinfarkt-Registers (MIR) von Dezember 1996 – März
1998 mit denjenigen der Klinik für Innere Medizin in Jena

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Süreyya Murat Çetin
geboren am 25.01.1974 in Ankara/Türkei

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. ZUSAMMENFASSUNG	5
2. EINLEITUNG	8
2.1. MYOKARDINFARKT UND KORONARE HERZKRAKHEIT	8
2.2. QUALITÄTSSICHERUNG IN DER MYOKARDINFARKT-THERAPIE	8
2.3. AUFGABENSTELLUNG	11
3. MATERIAL UND METHODIK	12
3.1. REGELUNGEN	12
3.2. DOKUMENTATION UND DURCHFÜHRUNG DER ERHEBUNG	13
3.3. WICHTIGE ERHEBUNGEN UND ERFASSUNGSMETHODEN IM PROJEKT	17
3.3.1. Aufnahme-EKG	17
3.3.2. Belastungs-EKG	17
3.3.3. Ruhe-Echokardiographie	18
3.3.4. Präinfarktangina	19
3.3.5. Herzinsuffizienz	19
3.3.6. Therapeutika in der Früh- und Spätphase	19
3.3.7. Registrierung von Komplikationen und Tod	20
3.4. VERANTWORTLICHKEIT DER BETEILIGTEN KLINIKEN UND DURCHFÜHRUNG	21
3.5. VERANTWORTUNG VON ORGANISATORISCHER LEITUNG UND BIOMETRIE	22
3.6. VERGLEICHSDATEN AUS DEN FRÜHEREN HERZINFARKT-REGISTERN JENAS	22
3.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
4. ERGEBNISSE	24
4.1. ALLGEMEINE DATEN	24
4.2. AUFNAHMEBEFUNDE	25
4.3. BEGLEITERKRANKUNGEN	26
4.4. AKUTTHERAPIE	27
4.5. KOMPLIKATIONEN IN DER AKUTTHERAPIE	30
4.6. INTRAHOSPITALE RISIKOSTRATIFIKATION	31
4.7. INTRAHOSPITALER VERLAUF	32
4.8. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	35
4.9. HERZINFARKT-REGISTER IN JENA 1982-1990	36
5. DISKUSSION	39
5.1. AUFNAHMECHARAKTERISTIKA	39
5.2. AUFNAHMEBEFUNDE UND BEGLEITERKRANKUNGEN	40
5.2.1. Prähospitaler Herzstillstand	40
5.2.2. Präinfarktangina	40
5.2.3. Arterielle Hypertonie	41
5.2.4. Diabetes mellitus	42
5.3. PRÄHOSPITALZEIT	42
5.4. REKANALISIERENDE THERAPIE	43
5.4.1. Hospitaler Thrombolyse	44
5.4.2. Akut-PTCA	46
5.4.3. PTCA nach Thrombolyse	47
5.4.4. Keine rekanalisierende Therapie	48
5.5. ADJUVANTE THERAPIE	49
5.5.1. Acetylsalicylsäure (ASS)	50
5.5.2. β -Rezeptorblocker	51
5.5.3. ACE-Hemmer	51

5.5.4. Nitrate	52
5.5.5. Heparin	53
5.5.6. Calciumantagonisten	54
5.5.7. CSE-Hemmer	54
5.5.8. Pforte-Zeiten für die Begleitmedikation	56
5.5.9. Therapieabbrüche	57
5.6. KOMPLIKATIONEN	58
5.6.1. Komplikationen in der Frühphase	58
5.6.2. Intrahospitale Komplikationen (>48 Stunden)	60
5.7. INTRAHOSPITALE RISIKOSTRATIFIKATION	61
5.7.1. Echokardiographie	61
5.7.2. Belastungs-EKG	62
5.8. DETERMINANTEN DER INTRAHOSPITALEN MORTALITÄT	63
5.9. GESAMTMORTALITÄT	64
5.10. DATEN DER HERZINFARKT-REGISTER IN JENA VON 1982-1990	67
6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	68
7. LITERATURVERZEICHNIS	71
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	78
LEBENS LAUF	79
DANKSAGUNG	80

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Convertig-Enzym-Hemmer
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
al.	alender
ASS	Acetylsalicylsäure
bleib.	bleibenden
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CK	Creatinkinase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
d	day
dl	Deziliter
dringl.	dringlich
EF	Ejection fraction
EKG	Elektrokardiogramm
ges.	gesamt
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto micardico
GK	Gesamtkollektiv
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ICD	International Statistical Classification of Diseases
incl.	inclusive
ISIS	International Study of Infarct Survival
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
kard.	kardiogen
KI	Konfidenzintervall
Krea	Kreatinin
L-CAD	Lipid-Coronary Artery Disease
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL	low density lipoproteins
Manif.	manifeste

mg	Miligramm
min.	Minute
MIR	Myokardinfarkt-Register
MITRA	Maximale Individuelle Therapie des Akuten Myokardinfarktes
mm	Millimeter
MONICA	Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases
mV	Milivolt
neurol.	neurologischen
notf.	notfallmäßig
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
PTCA	percutane transluminale Coronarangioplasty
PTT	partial thromboplastin time
r-PA	recombinant plasminogen activator
rt-PA	recombinant tissue-plasminogen activator
sc	subcutan
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
TETAMI	Treatment with Enoxaparin and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
t-PA	tissue-plasminogen activator
u.a.	unter anderem
VANQWISH	Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

1. Einleitung:

Der akute Herzinfarkt ist die am häufigsten zum Tode führende Erkrankung in den stark industrialisierten Ländern. Diese Tatsache erfordert die Durchführung landesweiter Herzinfarkt-Register, um detaillierte Informationen über die Ist-Situation in der Herzinfarkt-Therapie zu erhalten und Datenvergleiche zwischen den Kliniken in Deutschland zu machen. Die Register stellen Methoden zur internen und externen Qualitätssicherung dar. Wichtige Ergebnisse zeigten die Qualitätsregister wie das Ludwigshafener Herzinfarkt-Projekt, das Augsburger Herzinfarkt-Register, das 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt, MITRA und andere. Die Erfassung und Optimierung der Herzinfarkt-Therapie und Senkung der Sterblichkeit waren Ziele auch dieser Register.

2. Material und Methode:

Diese vorliegende Arbeit beinhaltet die Durchführung und Auswertung eines weiteren Qualitätsregisters, das Myokardinfarkt-Register (MIR) von 12/96-3/98. Damit soll die Ist-Situation der Klinik für Innere Medizin Jena festgestellt und ein direkter Vergleich mit dem Gesamtkollektiv im Rahmen der Qualitätskontrolle gemacht werden. Schwerpunkte bei der Erfassung der Daten waren Mortalität, „Prähospital-, Pforte-Lyse- und Pforte-PTCA-Zeit“, Therapeutika, Komplikationen und Gründe für einen Therapieabbruch. Zur weiteren Auswertung lagen uns die hinzugezogenen Herzinfarkt-Register Jenas von 1982-1990 vor.

3. Ergebnisse:

- a) In das Register wurden deutschlandweit 14.598 Patienten einbezogen, davon 170 aus der Universitätsklinik für Innere Medizin Jena. Das Durchschnittsalter in Jena betrug 72 Jahre und im Gesamtkollektiv 66,7 Jahre.
- b) Die Gesamtmortalität war in Jena höher als im Gesamtkollektiv (25,7% vs. 15,4%, $p < 0,005$). Die Mortalität der nicht rekanalisierten Patienten war signifikant höher als im Gesamtkollektiv (38,8% vs. 18,2%, $p < 0,001$).
- c) Die für Jena ermittelte Prähospitalzeit war deutlich länger (268 min. vs. 195 min). Sowohl die „Pforte-Lyse-“ (60 min. vs. 30 min.) als auch die „Pforte-PTCA-Zeit“ (183 min. vs. 90 min.) in Jena waren zu lang.
- d) Der Einsatz adjuvanter Therapeutika war für Jena höher als im Vergleichskollektiv (β -Rezeptorblocker: 64,2% vs. 53,8%, $p = 0,008$; ACE-Hemmer: 57,7% vs. 52,5%, n.s.).

- e) Bei der medikamentösen Therapie wurde in Jena ein zu hoher Calciumantagonisten- (15,2% vs. 6,1%, $p<0,005$) sowie ein zu niedriger CSE-Hemmer-Einsatz (20,3% vs. 35,3%, $p<0,005$) ermittelt.
- f) Die häufigsten Therapieabbrüche in Jena wurden bei den Calciumantagonisten und ACE-Hemmern festgestellt.
- g) Bei den Begleiterkrankungen wurden in Jena die arterielle Hypertonie (61,8% vs. 41,3%, $p<0,005$) und der Diabetes mellitus (31,2% vs. 25,2%, n.s.) besonders häufig gefunden.
- h) Komplikationen wurden in Jena in Form von kardiogenem Schock (11,3% vs. 5,7%, $p=0,002$), Hypotonie (26,3% vs. 9,8%, $p<0,005$), Reanimation (10% vs. 5,9%, $p<0,005$) und Niereninsuffizienz (7,5% vs. 2%, $p<0,005$) häufiger registriert.

4. Diskussion:

Die längere Prähospitalzeit in Jena ist durch Patientenaufklärung, insbesondere durch Hausärzte zu senken. Die längere „Pforte-Lyse- und Pforte-PTCA-Zeit“ kann durch Optimierung klinikinterner Abläufe gesenkt werden. Voraussetzung ist eine rechtzeitige Informierung der Klinikärzte über einen Herzinfarkt-Fall. Die niedrige Thrombolyserate bei älteren Patienten erfordert einen Strategiewechsel zur Erhöhung derselben.

Die höhere Anzahl an PTCA-Fällen kann u.a. zurückgeführt werden auf die Vorteile der PTCA in internationalen Studien bezüglich der 28-Tage-Mortalität und darüber hinaus aber auch der Zurückhaltung zur Thrombolysetherapie wegen höherer Begleiterkrankungen und höherem Durchschnittsalter. Gleichzeitig kann mit der Angiographie der Koronarstatus beurteilt werden. Dadurch kann z.B. eine operationspflichtige koronare Herzkrankheit erkannt werden. Trotz höher PTCA-Rate blieb die Mortalität in dieser Gruppe niedriger als im Gesamtkollektiv. Insgesamt muss in Jena eine größere Anzahl von Herzinfarkt-Patienten eine rekanalisierende Therapie erhalten.

Zur Optimierung der medikamentösen Therapie sollten CSE-Hemmer häufiger und Calciumantagonisten seltener eingesetzt werden. Der vorbildlich höhere Einsatz adjuvanter Therapeutika wie z.B. β -Rezeptorblocker und ACE-Hemmer sind in Jena besonders hervorzuheben.

Patienten mit Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) müssen vom Hausarzt aufgeklärt und exakt behandelt werden, um einem erhöhten Herzinfarktrisiko präventiv entgegen zu wirken. Unserer Analyse zufolge ist in Jena von einem kränkeren Patientengut auszugehen.

Die Senkung der höheren Mortalität in Jena erfordert die Durchführung der oben genannten Verbesserungsvorschläge.

5. Schlussfolgerungen aus der Untersuchung:

Die MIR-Ergebnisse spiegeln die Therapie- und Verordnungspraxis beim akuten Myokardinfarkt in Deutschland zwischen 1996-1998 wider. Durch die Teilnahme am Qualitätsregister und der Verpflichtung, den Nichteinsatz eines Therapiebausteines zu begründen, ist es gelungen den Anteil jedes Therapiebausteines in der Behandlung des Myokardinfarktes im Vergleich zu vorausgegangenen, ähnlichen Projekten zu erhöhen und somit die Empfehlungen randomisierter Studien in den Alltag zu übernehmen.

Die Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Kliniken ist eine Methode der externen Qualitätssicherung und bietet die Möglichkeit, intern die Qualität zu verbessern.

Mit Hilfe solcher Herzinfarkt-Register besteht eine gute Aussicht, die Herzinfarkt-Therapie weiter zu standardisieren und zu optimieren.

2. Einleitung

2.1. Myokardinfarkt und koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die häufigste zum Tode führende Organerkrankung in den industrialisierten Ländern dar (35,58). Der akute Myokardinfarkt ist die schwerste Form der koronaren Herzkrankheit. Er beruht auf einer anhaltenden kritischen Minderung oder Unterbrechung der Blutversorgung eines umschriebenen Myokardareals. Dabei entsteht eine Nekrose des betroffenen Herzmuskelgewebes. In Abhängigkeit von der Lokalisation und des Ausmaßes des Infarktgebietes kommt es zu funktionellen Beeinträchtigungen und entsprechenden hämodynamischen Folgeerscheinungen. Die Diskrepanz zwischen dem Sauerstoffbedarf des Myokards und dem Sauerstoffangebot verursacht schließlich eine akute oder chronische Leistungsminderung des Herzens (94).

Bei der Mehrzahl der Patienten beruht die Entstehung des akuten Myokardinfarktes auf einer Thrombusformation nach Plaqueruptur im Bereich einer präexistenten Koronarstenose. Der Koronarverschluss resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel zwischen präexistenter Koronarstenose, Plaqueruptur, Thrombusformation, Plättchenaktivierung und Gefäßspasmus. Folglich zeigen sich bei nahezu allen Patienten koronarangiographisch arteriosklerotisch veränderte Koronararterien. Darüber hinaus findet sich im Rahmen der unmittelbar nach Infarkt durchgeführten Koronarangiographie bei der Mehrzahl der Patienten ein Thrombus in der zum Infarkt führenden Koronararterie (59).

Die führende Ursache der koronaren Herzkrankheit ist die Entstehung der Atherosklerose der Koronararterien, die von Risikofaktoren wie der Hypercholesterinämie, der arteriellen Hypertonie, den Rauchgewohnheiten, dem Diabetes mellitus, der Adipositas, den genetischen Dispositionen, psychosoziale Faktoren sowie Geschlecht und Alter abhängig sind (29).

2.2. Qualitätssicherung in der Myokardinfarkt-Therapie

Sowohl zur klinikinternen Optimierung der Therapie des akuten Myokardinfarktes und zur Ökonomisierung der Therapiekosten als auch zur Vergleichbarkeit von Daten zwischen den Herzzentren sind multizentrische Herzinfarkt-Register eingeführt worden (60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt, Maximale Individuelle Therapie des Akuten Myokardinfarktes [MITRA] etc.). Hauptziel dieser Register stellt somit die Erfassung der

Qualitätssicherung dar. Dabei wird die Qualitätssicherung in eine externe und eine interne Qualitätssicherung unterschieden (71).

Die interne Qualitätssicherung ist ein realisierter Bestandteil der meisten großen Krankenhäuser und ermöglicht den Qualitätsvergleich innerhalb einer Klinik.

Demgegenüber wird die externe Qualitätssicherung für den Qualitätsvergleich von Krankenhäusern mit Hilfe von ausgewählten Indikatoren für die Prozess- und Ergebnisqualität benutzt. Ihre Methoden gehen auf Entwicklungen aus der Perinatalogie und Chirurgie der 70er Jahre zurück. Die externe Qualitätssicherung informiert die Kliniken über ihre Stärken und Schwächen im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Kliniken (92). In dieser Arbeit werden die Untersuchungsergebnisse vorwiegend im Rahmen der externen Qualitätssicherung behandelt.

Die bisher durchgeführten Herzinfarkt-Register konnten auf der Grundlage der externen bzw. internen Qualitätssicherung folgendes belegen:

Das 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt (7/92-9/94) untersuchte in einem Patientenkollektiv von ca. 15.000 Patienten aus 136 Kliniken als Schwerpunkt die Prähospitalzeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Prähospitalzeit mit im Mittel 3 Stunden trotz der durchgeführten Öffentlichkeitsaufklärung noch zu lang ist. Außerdem bestätigte sich, dass die zur Verfügung stehenden modernen Therapieformen noch zu selten eingesetzt werden (78).

Ein weiteres Herzinfarkt-Register stellt das MITRA-Projekt dar. Es stützt sich auf die Erkenntnisse des 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekts. An diesem Register haben von 6/94 bis 1/97 54 regional begrenzte Kliniken in Rheinland-Pfalz, Saarland und Nordbaden teilgenommen und als Schwerpunkt die Öffentlichkeitsarbeit effektiviert, die Prähospitalzeit gesenkt und die adjuvante Frühtherapie des akuten Myokardinfarktes optimiert (121).

Das Ludwigshafener Herzinfarkt-Projekt (1989) untersuchte in der Region Ludwigshafen wie auch das 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt als Schwerpunkt die Prähospitalzeit. Es konnte zeigen, dass durch eine intensive regionale Aufklärung die prähospitalen Zeitverluste verkürzt werden können (85).

Die Effizienz einer früh eingeleiteten rekanalisierenden Therapie in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes ist durch zahlreiche randomisierte Studien wie die ISIS-, GISSI- oder GUSTO-Studie belegt (22, 31, 40).

Ein weiteres Register stellt das bevölkerungsbasierte MONICA-Augsburg-Herzinfarkt-Register von 1985 bis 1995 mit insgesamt 10.688 registrierten Patienten dar. Um im Rahmen der Qualitätssicherung die Primärprävention und prognoserelevanten Änderungen

in der Akuttherapie vergleichbar beobachten zu können, ist durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das MONICA-Projekt initiiert worden. Es konnte gezeigt werden, dass die Verkürzung der Prähospitalzeit und der signifikante Behandlungsanstieg mit Thrombolytika, β -Rezeptorblocker, Acetylsalicylsäure (ASS), Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitoren (ACE-Hemmer) sowie Akut-PTCA (percutane transluminale Coronarangioplasty) mit einer Abnahme der 28-Tage-Letalität verbunden ist (57).

Neben den in der DDR geführten Krebs-Registern waren Herzinfarkt-Register in jeder größeren Klinik durchgeführt worden. Durch die Ergebnisse dieser Herzinfarkt-Register konnte festgestellt werden, dass die DDR zwischen 1979 und 1985 bei der Herz-Kreislauf-Mortalität der 35-69-Jährigen unter allen sozialistischen Ländern Zentral- und Osteuropas den weitaus günstigsten Trend aufwies (33). Hier wird einmal mehr die Wichtigkeit der Qualitätssicherung deutlich, wodurch auch internationale Vergleichsmöglichkeiten der Standards in Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarktes geschaffen werden.

Diese genannten Register haben wegen ihrer sehr spezifischen Auswahl, wie die Prähospitalzeit und der örtlichen Begrenzung, die Qualitätssicherung beim akuten Myokardinfarkt nicht als Ganzes erfassen können. So hat zum Beispiel das Ludwigshafener Projekt nur durch die lokale Bevölkerungsaufklärung die Zeitverluste bei der Herzinfarkt-Therapie untersucht. Qualitätsaspekte wie die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Infarkt-Therapie zwischen den Kliniken in ganz Deutschland sind dabei nicht berücksichtigt worden. Zudem wurde zumeist die klinikinterne Qualitätskontrolle berücksichtigt. Auch wurde zu Therapieregimen in einigen Registern kein Bezug genommen.

Aufgrund der verbesserten und erweiterten Therapiemöglichkeiten und zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Kliniken unter Beachtung der externen Qualitätskontrolle der Herzinfarkt-Therapie ist es umso notwendiger, neue Aspekte der Qualitätssicherung, die die aktuellen Therapieformen und Standards enthalten, zu erfassen. Zu diesem Zweck ist das deutsche Myokardinfarkt Register (MIR) im Rahmen der externen Qualitätskontrolle erstmalig 1996 eingeführt worden. Von 12/96-3/98 wurden bundesweit 14.598 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in 217 Krankenhäusern eingeschlossen. Von diesen nahmen 68 Kliniken aus den neuen Bundesländern teil, darunter auch die Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Jena.

Die Erfassungskriterien und Dokumentationspunkte im Myokardinfarkt-Register stellen einen wichtigen Gegenstand der externen Qualitätssicherung für die Herzinfarkt-Therapie dar. Als neue Aspekte der Qualitätssicherung sind unter anderem neue Therapeutika wie

Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer (CSE-Hemmer) oder Möglichkeiten zur deutschlandweiten Vergleichbarkeit der erhobenen Daten im wiedervereinten Deutschland gegeben. Dabei können Ost-West-Vergleiche gemacht und wichtige Hinweise zum Stand der Herzinfarkt-Therapie gewonnen werden. Als wichtiger Bestandteil dieses Registers ist zudem die Erfassung von Begleiterkrankungen, welcher einen bedeutenden Punkt bei der Qualitätskontrolle darstellt.

Durch die gewonnenen Vergleichsmöglichkeiten im Myokardinfarkt-Register können Erkenntnisse über Stärken und Schwächen beim Umgang mit Herzinfarkt-Patienten für essentielle Anhaltspunkte zur Fortschrittlichkeit und Ökonomisierung in der Myokardinfarkt-Therapie gewonnen werden. Durch eine Vielzahl von Auswertungen werden die teilnehmenden Kliniken in die Lage versetzt, ihre Ergebnisse kritisch zu vergleichen. Insbesondere für Abteilungen ohne Möglichkeiten zur wissenschaftlichen Analyse ihrer Behandlungsergebnisse stellt die externe Qualitätssicherung eine große Bereicherung dar.

2.3. Aufgabenstellung

Das Projekt Myokardinfarkt-Register (MIR) in Deutschland ist ein multizentrisch und prospektiv angelegtes Register von konsekutiv eingeschlossenen, unselektierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt. An diesem Projekt nahm die Klinik für Innere Medizin Jena teil.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der deutschlandweit am Myokardinfarkt-Register 12/96-3/98 teilnehmenden Kliniken mit der Klinik für Innere Medizin (Abteilung für internistische Intensivtherapie) Jena verglichen (zukünftig Jena genannt).

Außerdem standen uns die Herzinfarkt-Register Jenas von 1982 bis 1990 für eventuelle Vergleiche mit den MIR-Daten zur Verfügung.

Schwerpunkte des Vergleiches und der Auswertung in dieser Arbeit sind:

- Die Mortalitätsrate der Herzinfarkt-Patienten,
- die Prähospitalzeit,
- die „Pforte-Zeiten“ („Pforte-Lyse-“ und die „Pforte-PTCA-Zeit“),
- die Herzinfarkt-Therapie (rekanalisierende Maßnahmen, Medikation für rekanalisierende Therapie, ASS, β -Rezeptorblocker, ACE- und CSE-Hemmer, Calciumantagonisten),
- Begleiterkrankungen der Herzinfarkt-Patienten,

- hospitalare Komplikationen im Verlauf der Erkrankung des Herzinfarktes,
- Gründe für einen Therapieabbruch.

Damit werden Maßnahmen der externen und internen Qualitätssicherung vergleichbar.

Die Schlussfolgerung aus dieser Analyse können Hinweise für eine Optimierung der klinikinternen und klinikexternen Abläufe enthalten.

3. Material und Methodik

In das Projekt Myokardinfarkt-Register (MIR), welches von Dezember 1996 bis März 1998 an der Klinik für Innere Medizin Jena durchgeführt wurde, konnten 170 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren aufgenommen werden. Die registrierten Patienten waren aus Jena und der näheren Umgebung.

Für die Aufnahme von Patienten in das Herzinfarkt-Register kamen die unten genannten Einschlusskriterien zur Anwendung. Im Rahmen der Untersuchung wurden, wie in allen teilnehmenden Zentren, auf der Intensivstation der Klinik für Innere Medizin Jena diejenigen Patienten dokumentiert, für die die Diagnose akuter Herzinfarkt gestellt und der Schmerzbeginn in einem Zeitraum von weniger als 96 Stunden vor der Klinikaufnahme festgestellt wurde. Im Einzelnen galten die folgenden Regelungen im MIR.

3.1. Regelungen

- Definition akuter Myokardinfarkt:
Die Diagnose galt als gesichert, wenn ein nitratrefraktärer akuter Thoraxschmerz länger als 20 Minuten anhielt und typische EKG-Veränderungen eines Herzinfarktes auftraten (wie z.B. ST-Hebungen von mindestens 1 mm in zwei oder mehreren peripheren EKG-Ableitungen oder von mindestens 2 mm in mindestens einer Brustwandableitung).
- Enzyme:
Erhöhung der Enzyme CK, Troponin I/T, GOT und LDH über das 2fache galt als infarkttypisch.
- Stationärer Reinfarkt:
Bereits dokumentierte Patienten wurden bei stationärem Reinfarkt nicht erneut dokumentiert. Der Verlauf wurde im Erhebungsbogen 2 festgehalten.

- **Stationärer Erstinfarkt:**
Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes einen Herzinfarkt erlitten, wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation in die Erhebung eingeschlossen.
- **Alter als Kriterium:**
Alter war kein Ausschlusskriterium in diesem Projekt.
- **Dokumentation:**
Es wurden alle Patienten mit akutem Herzinfarkt konsekutiv dokumentiert, die die Einschlusskriterien erfüllten.
- **Reanimationsbedingungen:**
Akute Infarkte mit Reanimation vor oder bei Aufnahme wurden ebenfalls dokumentiert, wenn die kardiopulmonale Reanimation primär erfolgreich gewesen war. Als Kriterium für die primär erfolgreiche Reanimation wurde angesehen, wenn der Patient nach Beendigung der Herzmassage zumindest vorübergehend einen eigenen Kreislauf aufgebaut hat. Infarkt-Patienten, die unter Reanimation vor oder bei Aufnahme verstarben, wurden hier nicht erfasst.
- **Prähospitale Thrombolyse:**
Das Myokardinfarkt-Register dokumentierte auch Patienten, die prähospital im Notarztwagen lysiert wurden.

3.2. Dokumentation und Durchführung der Erhebung

Das primäre Ziel des Myokardinfarkt-Registers beinhaltet die Dokumentation der in Tabelle 1 gezeigten Aspekte. Diese wurden unter Routinebedingungen in einem möglichst unselektierten Patientenkollektiv erfasst.

Tab. 1: Dokumentation im Projekt Myokardinfarkt-Register (MIR)

<u>Dokumentation:</u>	der Prähospitalzeit der „Pforte-Zeiten“ von Begleiterkrankungen von Komplikationen und Gründe für einen Therapieabbruch von Arzneimitteln und Arzneimittel-Kombinationen sowie der Akzeptanz von Therapeutika
-----------------------	--

Die Datenerhebung wurde mit zwei standardisierten Formularen (Erhebungsbogen 1+2, siehe Seite 15-16) durchgeführt. Beide Formulare sind als Durchschreibsätze konzipiert,

von denen jeweils das Original, das keine patientenidentifizierenden Merkmale enthält, an die organisatorische Leitung geschickt wird. Der Erhebungsbogen 1 war innerhalb 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auszufüllen. Dieser Erhebungsbogen umfasste 4 Punkte.

Unter Punkt 1 wurden allgemeine Aufnahmedaten des Patienten aufgeschrieben. Hier wurden initialer Blutdruck, Aufnahme-EKG und Zeitpunkt der Präinfarktangina sowie des Infarktbeginns festgehalten.

Punkt 2 stellte die prätherapeutische Phase dar. Hier wurden Erkrankungen und Symptome, eventuell auch der Tod des Patienten vor Beginn der Infarkt-Therapie registriert. Anschließend wurde unter Punkt 3 die Akuttherapie (Thrombolyse, Akut-PTCA, ASS, β -Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, Nitrate, Heparin und Calciumantagonisten) aufgezeichnet. Die einzelnen Therapiebausteine wurden, bis auf Heparin, Nitrate und Calciumantagonisten, mit dem Applikationszeitpunkt und eventuellem Therapieabbruch berücksichtigt. Der Applikationszeitpunkt entsprach den „Pforte-Zeiten“ wie z.B. der „Pforte-Lyse-Zeit“ oder der „Pforte-PTCA-Zeit“. Des Weiteren wurde der Therapiebeginn für ASS, β -Rezeptorblocker und ACE-Hemmer registriert. „Pforte-Zeiten“ für Nitrate, Heparin und Calciumantagonisten wurden nicht erfasst.

Der letzte Punkt erfasste Komplikationen nach Therapiebeginn.

Bei Überleben der Frühphase (48 Stunden nach Klinikaufnahme) wurde die Dokumentation auf dem Erhebungsbogen 2 fortgesetzt. Sie beinhaltet neben den Patientendaten die durchgeführte Diagnostik mittels Echokardiographie und das Belastungs-EKG mit ST-Strecken-Senkung in mm (neu aufgetreten oder Zunahme unter Belastung).

Der intrahospitale Verlauf bis zur Entlassung bzw. Tod des Patienten wurden ebenfalls notiert.

Auch auf diesem Bogen wurde die medikamentöse Therapie mit Applikationszeitpunkt und eventuellem Abbruch dokumentiert.

Die Dokumentation auf dem Erhebungsbogen 2 wurde mit dem Entlassungs- oder Verlegungsdatum oder mit dem Tod des Patienten abgeschlossen.

Nach Rücksprache mit der organisatorischen Leitung des Projekts war die Einführung eines Doktoranden möglich. Dieser arbeitete stets unter Anleitung und Kontrolle des verantwortlichen Klinikarztes. Die Ärzte der Intensivstation und der Doktorand füllten die Erhebungsbögen nach Klinikaufnahme des Herzinfarkt-Patienten aus. Der verantwortliche Arzt prüfte die Vollständigkeit jedes Erhebungsbogens und leitete die Originale wöchentlich an die organisatorische Leitung weiter.

Projekt



Herzinfarkt-Register

Klinikstempel

Original an Organisatorische Leitung
Durchschlag für die Klinik

Klinik-Code

laufende Nr.

Erhebungsbogen 1(innerhalb von 0-48 Std. nach
Klinikaufnahme)**1. Aufnahme:****Patientendaten**

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Geburtsdatum:

Datum (Tag/Monat/Jahr)

☐ männlich ☐ weiblich

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Zeit (Std./Min.)

Klinikankunft:

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Zeit (Std./Min.)

Infarktbeginn:

(Schmerz, Dyspnoe, o.ä.)

☐ unklar☐ intrahosp. InfarktInitialer Blutdruck: / mmHg☐ nicht meßbar ☐ prähosp. HerzstillstandAufnahme EKG: HF /minI.-Lokalisation: ☐ VWI ☐ HWITransmuraler I.: ☐ eindeutig ☐ grenzwertig ☐ neinPräinfarktangina: ☐ < 48 Std.☐ 48 Std.- < 4 Wochen☐ keine**2. Prätherapeutische Phase:****Erkrankungen/Symptome**

(vor Beginn der Infarkttherapie):

☐ keine☐ Tod

Datum (Tag/Monat/Jahr)

☐ Reanimation (inkl. Defibr.)☐ kardiogener Schock☐ Hypotonie < 100 mmHg☐ Ulcus ventr./duod.☐ früherer Herzinfarkt☐ fortgeschrittene COLD☐ aktive Blutung☐ manif. Herzinsuff.☐ Niereninsuff. (Kreat. > 2mg/dl)☐ Trauma/OP < 2 Wo☐ Bradykardie < 50/min☐ Diabetes mellitus☐ Apoplex < 3 Mo☐ AV-Block II/III☐ art. Hypertonie☐ sonstige: **3. Therapie in der Frühphase: Welche Therapie wurde durchgeführt?**

	Appli- kation		Beginn der Therapie		Substanz	Therapieabbruch		
	ja	nein	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Uhrzeit (Std./Min.)		nein	ja	wenn ja, warum?
Lyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Akut-PTCA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
ASS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
β-Blocker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
ACE-Hemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

☐ Nitrate☐ Heparin☐ Calciumantagonist**4. Komplikationen nach Therapiebeginn:**☐ keine☐ Verstorben innerhalb 48 Std.
(nach Klinikaufnahme)☐ Postinfarktanginaneu/zunehmend:☐ gastrointestinale Blutung☐ Reinfarkt intrahospital☐ Herzinsuffizienz☐ transf. bedürft. Blutung☐ allerg. Reaktion☐ Hypotonie < 100 mmHg☐ Apoplex/bleibende neur. Ausfälle☐ allerg. Schock☐ bedrohl. Bradyk./AV-Block II/III☐ Reversible neur. Ausfälle☐ Asthmaanfall☐ kardiogener Schock☐ Ventrikelruptur☐ sonstige: ☐ schwere Nierenfunktionsstörung☐ Reanimation

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Unterschrift des Arztes:

Fragebogen bitte an umseitige Adresse senden

Erhebungsbogen 1, Version 2.0

Projekt



Herzinfarkt-Register

Klinikstempel _____

Original an Organisatorische Leitung
Durchschlag für die Klinik

Klinik-Code _____

laufende Nr. _____

Erhebungsbogen 2 (> 48 Std. bis zur Entlassung)**1. Patientendaten:**

Geburtsdatum: Datum (Tag/Monat/Jahr) _____

☐ männlich ☐ weiblich

Klinikankunft: Datum (Tag/Monat/Jahr) _____

Name: _____

Anschrift: _____

Telefon: _____

Hausarzt: Name _____ Tel. _____

2. Diagnostik:

Echo: durchgeführt ☐ nein ☐ ja Datum (Tag/Monat/Jahr) _____

LV-Funktion: ☐ nicht beurteilbar ☐ normal

☐ leicht ☐ mittelschwer ☐ schwer eingeschränkt

EF _____ % ☐ nicht gemessen

Bel-EKG: durchgeführt ☐ nein ☐ ja Datum (Tag/Monat/Jahr) _____

max. Belastung: _____ Watt

Antianginose abgesetzt ☐ nein ☐ ja

AP: ☐ nein ☐ ja

neue/Zunahme der ST-Senkung: ☐ nein ☐ ja _____ mm

3. Intrahospitaler

Verlauf bis zur
Entlassung:
(> 48 Std. nach
Klinikaufnahme)

☐ keine Komplikationen ☐ Reversible neur. Ausfälle

☐ Tod Datum (Tag/Monat/Jahr) _____ ☐ Apoplex mit bleibenden neur. Ausfällen

☐ Reinfarkt (stationär) **neu/zunehmend:**

☐ dringliche/Notfall PTCA/ACVB ☐ Herzinsuffizienz NYHA: _____

☐ Reanimation ☐ schwere Nierenfunktionsstörung

☐ sonstige: _____ ☐ Postinfarktangina

4. Medikamentöse Therapie

	Applikation		Beginn der Therapie	Entlassungsmedikation		Substanz	Therapieabbruch	
	nein	ja	Datum (Tag/Monat/Jahr)	nein	ja		nein	ja
ASS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
β-Blocker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACE-Hemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CSE-Hemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ca-Antagonist	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nitrat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**5. Abschließende Beurteilung
des Herzinfarktes**

☐ transmural

☐ nicht transmural (non-Q-wave)

6. Entlassungs-/Verlegungsdatum:

Datum (Tag/Monat/Jahr) _____ ☐ Entlassung nach Hause

☐ Verlegung in eine andere Klinik

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Unterschrift des Arztes: _____

Fragebogen bitte an uneidliche Adresse senden

Erhebungsbogen 2, Version 2.1

3.3. Wichtige Erhebungen und Erfassungsmethoden im Projekt

Die folgenden Punkte präzisieren die Dokumentation von diagnostischen Maßnahmen und anamnestischen Angaben bei der stationären Aufnahme und in der stationären Postinfarktphase sowie das therapeutische Vorgehen. Die Durchführung lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Die genannten Untersuchungen gehörten jedoch zur Routinediagnostik für den akuten Herzinfarkt. Die unselektierte Dokumentation der Ergebnisse war eine Voraussetzung für die wissenschaftliche Nutzung der erhobenen Daten.

3.3.1. Aufnahme-EKG

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist die billigste, den Patienten am wenigsten belastende kardiologische Untersuchungsmethode, bei der man auf eine große diagnostische Sicherheit und empirische Erfahrung zurückblicken kann (29). In der Klinik für Innere Medizin Jena wurden Ableitungen in I, II, III (bipolare Extremitätenableitungen nach Einthoven), Ableitungen in aVR, aVL, aVF (unipolare Ableitungen nach Goldberg) und Ableitungen V1 – V9 und Vr3 – Vr5 (unipolare Brustwandableitungen nach Wilson) bei Aufnahme jedes Patienten, auch wenn das aktuelle EKG vom Notarzt oder Hausarzt mitgeliefert wurde, geschrieben. Die dazu verwendeten Geräte waren Bioset 3500 (Messgeräte Werk Hörmann, 3-Kanal), Nihon Kohden (12-Kanal) und Cardiosmart (Hellige, 12-Kanal).

3.3.2. Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG erfasst das Ischämieverhalten und erfordert eine klare Indikationsstellung. Belastungsuntersuchungen werden am häufigsten zur Abklärung thorakaler Schmerzen, bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, nach akutem Myokardinfarkt oder bei Patienten nach Revaskularisation durch interventionelle Techniken oder aortokoronarer Bypass-Operation durchgeführt. Die Erfassung der körperlichen Belastbarkeit (physikalische Leistungskapazität) ist eine weitere wichtige Indikation (2).

Ein Arbeitsversuch nach Myokardinfarkt wird außerdem durchgeführt, um Risiko und Prognose eines Patienten einzuschätzen (119). Das Belastungs-EKG konnte, obwohl wünschenswert, nicht bei allen Patienten durchgeführt werden, da instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder andere

Begleiterkrankungen dieses möglicherweise nicht zulassen. In Jena wurde das übliche Belastungsprotokoll angewendet:

Die Belastung wurde in der Regel 2 Wochen nach dem akuten Infarkt ereignis durchgeführt und auf dem Erhebungsbogen 2 registriert. Es wurden die Geräte der Marke Ergoline und Schwarzer-Picker verwendet. Übliche Abbruchkriterien waren Angina pectoris, Rhythmusstörungen, ST-Streckensenkung $\geq 0,3$ mV, Blutdruck $> 250/110$ mmHg, Blutdruck-Abfall, Ausbelastung und muskuläre Erschöpfung. Dokumentiert wurden die maximale Belastung in Watt (submaximale Belastung, Steigerung alle 2 Minuten), ST-Streckensenkung oder ST-Streckenhebung in mm, Angina pectoris-Symptomatik, Dyspnoe und der Blutdruck. Endstreckenveränderungen in Ableitungen mit pathologischen Q-Zacken wurden nicht als Ischämie-reaktion gewertet.

Während in Deutschland dem Fahrradergometer in den meisten Fällen der Vorzug gegeben wird, kommt im angloamerikanischen Sprachraum überwiegend das Laufband zum Einsatz (46). Wesentliche diagnostische Unterschiede bestehen zwischen den beiden Methoden nicht (63). Das Belastungs-EKG ist durch Medikamente (Digitalis, β -Rezeptorblocker) beeinflussbar, deshalb sollte vor geplanter Untersuchung auf Interaktionen zwischen Medikamenten und EKG-Veränderungen geachtet werden (14). Auf dem Erhebungsbogen 2 wurde das Absetzen der antianginösen Medikamente registriert. Jedoch konnte man keine Angaben über eine Herzglykosid-Gabe machen. Eine Digitalis-Therapie sollte aber, wenn klinisch vertretbar, etwa 2 Wochen vor einer geplanten Belastungs-Untersuchung abgesetzt werden (99).

3.3.3. Ruhe-Echokardiographie

Das Ruhe-Echokardiogramm dient zur Erfassung der globalen linksventrikulären Funktion und der Beurteilung des Herzklappenstatus. Die globale Funktion wurde mittels Vinmed 750 und 850 der Marke Sonotron entweder als „normal“, „leicht eingeschränkt“, „mittelschwer eingeschränkt“ oder als „schwer eingeschränkt“ qualitativ beurteilt. Die Messung der Ejektions Fraktion (EF) wurde planimetrisch durchgeführt und auf dem 2. Erhebungsbogen erfasst. Bei einigen Patienten konnte die EF nicht gemessen werden. Die Gründe lagen darin, dass bei vorzeitigem Tod des Patienten, schlechter Schallbarkeit oder durch subjektive Beurteilung der Kontraktilität des Herzens in der Echokardiographie, die als „normal“ befunden wurde, keine EF quantifiziert wurde.

3.3.4. Präinfarktangina

Zu erheben waren die Angaben über einen Angina pectoris-Anfall, der innerhalb von 48 Stunden vor Infarktbeginn, innerhalb 48 Stunden bis 4 Wochen oder aber erst überhaupt nicht auftrat. Diese Befunde wurden anamnestisch vom Patienten und auch vom Haus- oder Notarzt prähospital erfasst und in der Klinik vom zuständigen Arzt oder Doktoranden auf dem Erhebungsbogen 1 eingetragen.

3.3.5. Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wurde auf dem Erhebungsbogen 1 in der prätherapeutischen Phase und unter „Komplikationen nach Therapiebeginn“ erfasst. Hierdurch konnte die Herzinsuffizienz innerhalb 48 Stunden nach Klinikaufnahme im Verlauf beurteilt werden. Im Erhebungsbogen 2, der den Zeitraum 48 Stunden nach Klinikaufnahme beschreibt, wurde die Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association, Tabelle 2) eingeteilt, falls die Herzinsuffizienz neu aufgetreten war oder zugenommen hatte.

Tab. 2: Einteilung der kardialen Leistungsfähigkeit nach der NYHA-Klassifikation (89)

Grad I:	Patienten ohne Einschränkung der Leistungsfähigkeit.
Grad II:	Patienten mit leichter Einschränkung der Leistungsfähigkeit, jedoch ohne Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung.
Grad III:	Patienten mit starker Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, jedoch schon bei leichter körperlicher Belastung.
Grad IV:	Schwerst beeinträchtigte Patienten, Beschwerden in Ruhe.

3.3.6. Therapeutika in der Früh- und Spätphase

Die Therapie mittels Thrombolyse, ASS, β -Rezeptorblocker sowie ACE- und CSE-Hemmer bildeten die wesentlichen Bausteine der Therapie des akuten Herzinfarktes im Myokardinfarkt-Register. Welches Vorgehen der Arzt auswählte, wurde dokumentiert. Es erfolgte keine Vorgabe einer bestimmten Therapie. Die Applikation der Medikamente erfolgte in den üblichen Verabreichungsformen in der Akuttherapie des Herzinfarktes.

Nach Diagnosestellung unter Berücksichtigung der jeweiligen Kontraindikationen erfolgte folgendes therapeutisches Vorgehen:

Zunächst intravenöse Applikation von 500 mg ASS (im Verlauf 100 mg per os täglich), Anstreben einer möglichst sofortigen Rekanalisation durch Thrombolyse oder Akut-PTCA. Die Wahl des Thrombolytikums oblag dem behandelnden Arzt. Die in Jena für die Thrombolyse angewendeten Substanzen waren Sarulopase, rt-PA, r-PA, t-PA,

Streptokinase und Reteplase. Von diesen wurden Streptokinase und t-PA bevorzugt eingesetzt; die Dosierung erfolgte nach empfohlenen Schemata.

Im Allgemeinen wurde die PTCA als Therapie 1. Wahl anderen therapeutischen Maßnahmen bevorzugt.

β -Rezeptorblocker wurden nach Ende der Thrombolyse oder Akut-PTCA initial intravenös, dann oral unter Herzfrequenz- und Blutdruckkontrolle mit einer Zielfrequenz von 50-60 Schläge/min gegeben. Die ACE-Hemmer-Gabe erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Infarktbeginn mit einschleichender Dosierung. Nach internationalen Empfehlungen wurde auf den ACE-Hemmer-Einsatz bei einem systolischen Blutdruckwert von unter 100 mmHg, bei klinisch relevanter Niereninsuffizienz, bekannter bilateraler Nierenarterienstenose oder einer bekannten Allergie verzichtet. Die in Jena eingesetzten ACE-Hemmer in der Frühphase stellten hauptsächlich Captopril und zu einem geringen Anteil Enalapril dar. In der Spätphase (nach 48 Stunden Klinikaufenthalt) wurde der initial eingesetzte ACE-Hemmer (meist Captopril) beibehalten oder umgestellt auf Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Benazepril oder Fosinopril. Angestrebt als Enddosis war jeweils die in der Literatur empfohlene Dosis für das jeweilige Präparat.

Die Wahl der Therapeutika, die Beurteilung der Kontraindikationen und Therapieabbrüche wurden vom behandelnden Arzt eigenverantwortlich getroffen und dokumentiert.

3.3.7. Registrierung von Komplikationen und Tod

Während des Klinikaufenthaltes wurden die Patienten genau beobachtet, um Komplikationen rasch erkennen und behandeln zu können. Die Erhebungen waren auf den Erhebungsbögen 1 und 2 zu erfassen; im Erhebungsbogen 1 wurden die Komplikationen nach Therapiebeginn, im Erhebungsbogen 2 dagegen 48 Stunden nach Klinikaufnahme erfasst. Die zu dokumentierenden Komplikationen innerhalb 48 Stunden nach Aufnahme waren: Ventrikelruptur, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz ohne kardiogenem Schock, Hypotonie mit systolischem Druck unter 100 mmHg, Bradykardie, Asthmaanfall, gastrointestinale Blutung, transfusionsbedürftige Blutung, allergischer Schock und allergische Reaktion sowie schwere Nierenfunktionsstörung (qualitative Nierenfunktionsprüfung durch Messung der Serumkonzentration von Kreatinin, Harnstoff, den Elektrolyten und des Säure-Basen-Status).

Komplikationen nach 48 Stunden Klinikaufnahme stellten Postinfarktangina, Reinfarkt, dringliche oder notfallmäßige PTCA bzw. ACVB-Operation, Herzinsuffizienz, Reanimation, neurologische Komplikationen sowie schwere Niereninsuffizienz und sonstige Komplikationen dar.

Zu den sonstigen Komplikationen wurden in Jena gezählt: Pneumonie, Hämaturie, Harnwegsinfekt, Durchgangssyndrom, linksventrikulärer Thrombus, rezidivierende Kammertachykardien, Sepsis, apallisches Syndrom, Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolen, intermittierende Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern.

Patienten, die innerhalb von 48 Stunden verstarben (Frühmortalität), wurden im Erhebungsbogen 1 festgehalten. Dabei wurde der Tod in der prätherapeutischen Phase und nach Therapiebeginn unterschieden. Der Tod nach 48 Stunden (Spätmortalität) wurde im Erhebungsbogen 2 unter dem Punkt „intrahospitaler Verlauf bis zur Entlassung“ dokumentiert.

3.4. Verantwortlichkeit der beteiligten Kliniken und Durchführung

Damit die erhobenen Daten in adäquater Form ausgewertet werden konnten, war es notwendig, eine Übereinstimmung in Bezug auf die Erhebungen zu treffen. Die Teilnehmer der Erhebung stimmten den folgenden Vereinbarungen zu.

1. Die Vertreter der beteiligten Kliniken verpflichteten sich, die Einhaltung des vorgegebenen Procedere zur Durchführung der Erhebung zu überwachen.
2. Die Vertreter der beteiligten Kliniken benannten für ihre Klinik einen verantwortlichen Arzt und einen Stellvertreter als lokale Verantwortliche für die korrekte Durchführung der Erhebung. Für die intensivtherapeutische Abteilung der Klinik für Innere Medizin wurde vereinbart, dass 2 ärztliche Kollegen (ein Doktorand unter Anleitung und Kontrolle) die gesamte Arbeit bezüglich des Projektes in der Hand behalten.
3. Die Vertreter der beteiligten Kliniken garantierten, dass die Erhebungsunterlagen und das zugehörige Informationsmaterial auf der Intensivstation ausgelegt und von den Ärzten der Intensivstation bearbeitet wurden. Diese Vereinbarung wurde in der Klinik für Innere Medizin Jena eingehalten.
4. Die Vertreter der beteiligten Kliniken wurden gebeten, zu überprüfen, ob die Modalitäten des Projektes und die Erhebungsunterlagen dem Datenschutzgesetz ihres Bundeslandes entsprachen. Falls die Weitergabe von anonymisierten Daten zur Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen nicht im Behandlungsvertrag der Klinik enthalten war, musste dem Patienten ein entsprechendes Formular zur Einverständniserklärung vorgelegt werden. Auch diese wurde in Jena durchgeführt.
5. Zu Beginn der Erhebung teilten die beteiligten Zentren zur Ableitung von Aussagen über die Vollständigkeit der Erhebung die Anzahl der Herzinfarkte aus der

Diagnosestatistik der Klinik für die Jahre 1995 und 1996 an die biometrische Leitung mit (ICD-Codes nach der 9. Revision (3stellig) für die Schlüssel 410-413).

3.5. Verantwortung von Organisatorischer Leitung und Biometrie

Jedes teilnehmende Zentrum wurde zu Beginn mit den erforderlichen Unterlagen (Aufnahmebögen etc.) versorgt. Die Zustellung dieser Unterlagen übernahm die Organisatorische Leitung. Ausgefüllte Bögen wurden vom Biometrischen Institut auf formale Korrektheit geprüft. Fehlende Informationen wurden gekennzeichnet. In diesem Fall wurde eine Kopie des Erhebungsbogens an das Zentrum (hier Klinik für Innere Medizin Jena) zurückgeschickt. Erhebungsbögen wurden nur einmal zur Korrektur an die teilnehmenden Zentren zurückgegeben, danach wurden sie als unvollständig gekennzeichnet und wie formal korrekte Bögen weiterbehandelt. Formal korrekte Bögen durchliefen Ersteingabe und Prüfung.

Die Identifikation „Universität“, „kardiologische Fachabteilung“ und „Krankenhäuser der Regelversorgung“ für den statistischen Vergleich erfolgte im Deutschen Krankenhausadressbuch.

3.6. Vergleichsdaten aus den früheren Herzinfarkt-Registern Jenas

Zu den aktuell erhobenen MIR-Daten wurden zum Vergleich Daten aus früher erhobenen Herzinfarkt-Registern herangezogen. Dabei standen uns die Register der DDR von 1982-1990 zur Verfügung.

Die in den Jahren 1982-1990 in Jena (Stadt- und Landkreis) geführten Herzinfarkt-Register beinhalteten Erhebungen von akuten Herzinfarkten mit den in dieser Zeit geltenden WHO-Kriterien. Zusätzlich bestand eine Melde- und Sektionspflicht, die jedoch mit der Wiedervereinigung Deutschlands abgeschafft worden war.

Für die Erhebungsjahre 1982-1990 wurden die gemeldeten Herzinfarkte und Herzinfarkt-Verdachtsfälle registriert. Die Inzidenzrate, Letalität und das Alter wurden für die sicheren Herzinfarkte für Jena-Stadt und Jena-Land separat angegeben und die durchgeführten Sektionen dokumentiert. Zusätzlich erfolgte die Angabe zur Prähospitalsterblichkeit getrennt für Jena-Stadt und Jena-Land.

3.7. Statistische Auswertung

Die von der Biometrie bearbeiteten MIR-Daten wurden an die jeweiligen Zentren zusammen mit den Daten des Gesamtkollektivs zurückgeschickt. In unserer Arbeit wurden nur die Vergleiche zwischen dem Gesamtkollektiv (alle am Projekt teilnehmenden Zentren) und der Klinik für Innere Medizin Jena dargestellt. Ergebnisse und Auswertungen einzelner Kliniken unterlagen dem Datenschutz.

Für die Berechnung der Signifikanzen zwischen Jena und Gesamtkollektiv sowie den früheren Herzinfarkt-Registern wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die errechneten Werte wurden als p-Werte angegeben, wobei p-Werte über 0,05 als nicht signifikant und p-Werte unter 0,05 als signifikant angegeben wurden. Zur Identifikation von Determinanten der intrahospitalen Mortalität wurde ein multiples logistisches Regressionsmodell an die Daten angepasst. Die resultierenden odds ratios wurden jeweils mit einem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SAS für Windows (Release 6.12).

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Daten

In das Myokardinfarkt-Register (MIR) konnte die Klinik für Innere Medizin Jena zwischen 12/96 und 03/98 170 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren einbringen. Von diesen 170 Patienten wurden 6,5% mit einem stationären Reinfarkt registriert. 61,5% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Die registrierten Patienten waren aus Jena und der näheren Umgebung.

Das Gesamtkollektiv, welches deutschlandweit 271 Kliniken (inklusive Jena) umfasste, brachte zwischen 12/96 bis 3/98 insgesamt 14.598 Myokardinfarkt-Patienten in das Register ein. Der Patientenanteil Jenas am Gesamtkollektiv war 1,17%. Das Durchschnittsalter betrug im Gesamtkollektiv 66,7 Jahre und in Jena 72 Jahre (Tabelle 3). 64,9% stellten männliche Patienten dar. Die Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung im MIR mit einem signifikant höheren Anteil für Jena bei den über 70-Jährigen.

Tab. 3 Allgemeine Patientendaten des Myokardinfarkt-Registers (MIR)

	Gesamtkollektiv	Jena
Anzahl Patienten (%)	14.598 (100%)	170 (1,17%)
Anteil Männer	64,9%	61,5%
Durchschnittsalter	66,7 Jahre	72 Jahre
Anteil bis 55 Jahre	17,3%	14,1%
Anteil 56-69 Jahre	39,8%	31,8%
Anteil ab 70 Jahre	42,9%	54,1%

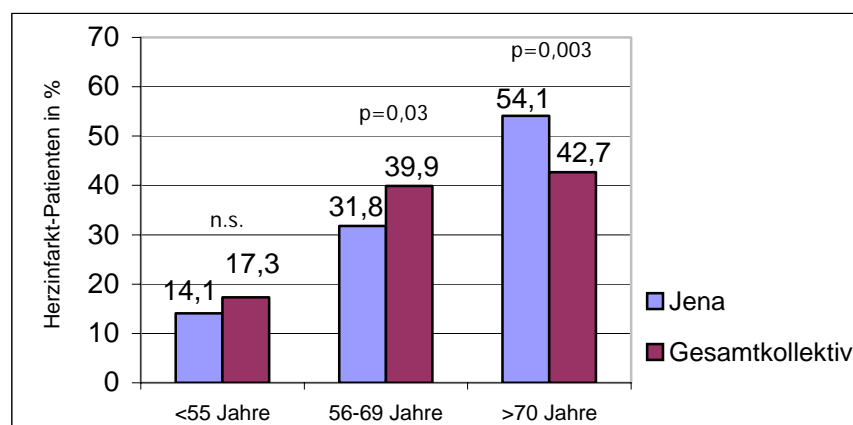


Abb. 1 Altersverteilung im Myokardinfarkt-Registers (MIR), Jena vs. Gesamtkollektiv 12/96-3/98

4.2. Aufnahmebefunde

Die Prähospitalzeit war für das Gesamtkollektiv bei 71,4% der Patienten auswertbar. Sie betrug im Median 195 Minuten. 12,9% der Patienten konnten innerhalb 1 Stunde in eine Klinik eingeliefert werden. 44,2% der Patienten benötigten 1-4 Stunden und 42,9% mehr als 4 Stunden.

In Jena konnten bei 72,9% der ausgewerteten Daten folgende Prähospitalzeiten eruiert werden:

Die Prähospitalzeit in Jena lag im Median bei 268 Minuten. 8,1% der Patienten konnten innerhalb 1 Stunde in die Klinik eingeliefert werden. 38,7% der Patienten benötigten 1-4 Stunden und 53,2% über 4 Stunden bis sie die Klinik erreichten. Bei einer Prähospitalzeit über 4 Stunden wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Jena und Gesamtkollektiv festgestellt (Tabelle 4).

Tab. 4 Aufnahmebefunde der Patienten des Myokardinfarkt-Registers (MIR)

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertete Patienten	14598	170	
Prähospitalzeit auswertbar	74,1%	72,9%	
Prähospitalzeit (Minuten)	195	268	
bis 1 Stunde	12,9%	8,1%	n.s.
1-4 Stunden	44,2%	38,7%	n.s.
Über 4 Stunden	42,9%	53,2%	P<0,02
Aufnahme-EKG eindeutig	65,9%	62,7%	n.s.
Grenzwertig	16%	14,5%	n.s.
nicht diagnostisch	18,1%	22,9%	n.s.
Vorderwandinfarkt	45,6%	44,1%	n.s.
Hinterwandinfarkt	42,8%	47,1%	n.s.
Vorder-/Hinterwandinfarkt	0,4%	0%	n.s.
Herzfrequenz/min.	84,4	86,2	n.s.
Systolischer Blutdruck	140,2	142,2	n.s.
Diastolischer Blutdruck	81,8	82,7	n.s.
Prähospitaler Herzstillstand	2,2%	3,5%	n.s.
Präinfarktangina keine	37,8%	25,1%	P=0,001
unter 48 Stunden	32,1%	38,9%	P=0,058
48 Stunden bis 4 Wochen	30,1%	35,9%	n.s.

Diagnostisch eindeutige Elektrokardiogramme konnten im Gesamtkollektiv zu 65,9% und in Jena zu 62,7% registriert werden (n.s.). Vorder- bzw. Hinterwandinfarkte wurden im Gesamtkollektiv zu 45,6% bzw. 42,8% und in Jena zu 44,1% bzw. 47,1% (n.s.) registriert. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich zeigte der prähospitale Herzstillstand eine etwa gleich hohe Häufigkeit. Die Präinfarktangina wurde in Jena insgesamt häufiger registriert als im

Gesamtkollektiv ($p=0,001$). Die Präinfarktangina unter 48 Stunden kam in Jena zu 38,9% und im Gesamtkollektiv zu 32% vor ($p=0,058$).

4.3. Begleiterkrankungen

Bei den Begleiterkrankungen konnten zwischen dem Gesamtkollektiv und Jena signifikante Unterschiede festgestellt werden. Hierbei handelte es sich um den kardiogenen Schock, die arterielle Hypertonie, die Hypotonie und Erkrankungen, die unter „sonstige Begleiterkrankungen“ erfasst wurden (Tabelle 5). Der Diabetes mellitus kam im Patientengut Jenas häufiger vor, jedoch bestand keine Signifikanz zum Gesamtkollektiv.

Tab. 5 Begleiterkrankungen der Patienten des Myokardinfarkt-Registers (MIR)

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertete Patienten	14.598	170	
Apoplex (<3 Monate)	1,2%	2,9%	n.s.
Ulcus ventriculi/duodeni	3,4%	4,7%	n.s.
Aktive Blutung	0,7%	0,6%	n.s.
Trauma/Operation (< Wochen)	1,4%	4,1%	$p=0,003$
Kardiogener Schock	4,5%	6,5%	$p<0,05$
Manif. Herzinsuffizienz./kard. Schock	10,3%	12,4%	n.s.
Hypotonie (<100 mmHg)	5,4%	9,4%	$p=0,019$
Bradykardie (<50/min.)	4,1%	4,7%	n.s.
AV-Block (II./III.°)	2,6%	4,7%	n.s.
COPD	3,3%	2,9%	n.s.
Reanimation incl. Defibrillation	6%	9,4%	n.s.
Früherer Herzinfarkt	16,8%	19,4%	n.s.
Arterielle Hypertonie	41,3%	61,8%	$p<0,005$
Diabetes mellitus	25,2%	31,2%	n.s.
Niereninsuffizienz (Krea>2mg/dl)	3,4%	2,9%	n.s.
Sonstige Begleiterkrankungen	25,6%	16,5%	$p=0,006$
Keine Begleiterkrankungen	22,1%	7,6%	$p<0,005$

Unter „sonstige Begleiterkrankungen“ wurden in Jena folgende Erkrankungen registriert: inoperables Sigma-Carcinom, periphere Arterielle Verschlusskrankheit, Kollagenose, Zustand nach aortokoronarem Venenbypass, Fettstoffwechselstörung ohne nähere Angaben, Hypercholesterinämie, Atriumseptumdefekt, pulmonale Hypertonie, Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose III.°, Zustand nach Klappenersatz, Adipositas, intermittierende absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, respiratorische Insuffizienz, Nikotinabusus, benigne Prostatahyperplasie, Zustand nach Total-Operation bei Cervix-Carcinom. Wegen kleiner Fallzahlen kamen diese erhobenen Komplikationen in Jena jeweils einmal vor.

Die übrigen erfassten Begleiterkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Ulcus ventriculi, Apoplex) waren nicht signifikant unterschiedlich.

4.4. Akuttherapie

Die Dokumentation der Akuttherapie beinhaltete neben der Erfassung der rekanalisierenden Therapie mit hospitaler Thrombolyse bzw. Akut-PTCA (oder beidem) die Erfassung der Begleitmedikation (β -Rezeptorblocker, ASS, ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, Nitrate, Heparin) und der Therapieabbrüche (Tabelle 7).

Eine hospitalische Thrombolyse erhielten im Gesamtkollektiv 37,3% der Patienten. In Jena dagegen profitierten 15,9% der Patienten von einer hospitalen Thrombolyse ($p < 0,005$). Dabei betrug die durchschnittliche „Pforte-Lyse-Zeit“ für das Gesamtkollektiv 30 Minuten und für Jena 60 Minuten.

Die Akut-PTCA wurde im Gesamtkollektiv bei 9,9% der Patienten durchgeführt (Abbildung 2), in Jena dagegen bei 25% ($p < 0,005$). Auch hier war die durchschnittliche „Pforte-PTCA-Zeit“ für Jena länger: Gesamtkollektiv 90 Minuten vs. Jena 183 Minuten.

Bezüglich des Alters konnte in der Erhebung für Jena gezeigt werden, dass 26,9% der lysierten Patienten und 46,3% der PTCA-Patienten über 70 Jahre alt waren.

Ein kombiniertes Vorgehen, das heißt Akut-PTCA und hospitalische Thrombolyse, kam im Gesamtkollektiv zu 2% und in Jena zu 3% zum Einsatz (n.s.).

Die Mortalität bei den Patienten, bei denen eine rekanalisierenden Therapie durchgeführt wurde, war in Jena genauso hoch wie im Gesamtkollektiv (Abbildung 3). Jedoch war die Mortalität der Patienten in Jena, die keine rekanalisierende Therapie erhielten, signifikant höher als im Gesamtkollektiv ($p < 0,001$).

Bei der Gegenüberstellung von PTCA und Thrombolyse im Gesamtkollektiv zeigte sich in der MIR-Analyse, dass bei der Thrombolyse ein höherer Anteil an Kontraindikationen (6,2% vs. 0%), Komplikationen (4% vs. 3,1%) und Therapieabbrüchen (2,1% vs. 0,8%) erfassten wurden (Tabelle 6).

Tab. 6 Akuttherapie, Kontraindikationen und Komplikationen im MIR- Projekt

	Kontra- indikationen	appliziert	Kompli- kationen	Therapie- abbruch
Rekanalisierende Therapie				
Hospitale Lyse (%)	6,2	36,2	4,0	2,1
Primär-PTCA (%)	–	9,9	3,1	0,8
Begleitmedikation				
ASS (%)	0,7	90,3	0,7	2,9
β-Rezeptorblocker (%)	23,0	53,8	9,4	11,4
ACE-Hemmer (%)	8,0	52,5	7,9	5,3

Im Vergleich der Akuttherapie einer kardiologischen Fachabteilung vs. Krankenhäusern der Regelversorgung konnte festgestellt werden, dass ca. 1/3 der im MIR erfassten Patienten in einem Krankenhaus mit kardiologischer Fachabteilung versorgt wurden (Kardiologie n=4.683 vs. KH Regelversorgung n=9.915). Diese Patienten erhielten wesentlich häufiger eine rekanalisierende Therapie: 54,4% vs. 42,1%, $p<0,001$. Dies war hauptsächlich bedingt durch den 4fach häufigeren Einsatz einer Primär-PTCA: 20,4% vs. 5%, $p<0,001$. Die adjuvante Therapie unterschied sich nicht wesentlich.

Die in der Akuttherapie verabreichten und dokumentierten Medikamente zeigten bei den β-Rezeptorblockern, Calciumantagonisten und der Heparintherapie signifikante Unterschiede zwischen Jena und dem Gesamtkollektiv. Calciumantagonisten kamen im Gesamtkollektiv zu 6,2% und in Jena zu 15,2% ($p<0,005$) zum Einsatz. Die Heparin-Applikation erfolgte im Gesamtkollektiv zu 92,7%, in Jena zu 97,6% ($p=0,01$). β-Rezeptorblocker wurden in Jena häufiger gegeben (64,2% vs. 53,8%, $p=0,008$).

Die Dokumentation der Abbrüche in der Akuttherapie beschränkte sich auf die Thrombolyse-, PTCA-, ASS-, β-Rezeptorblocker- und ACE-Hemmer-Therapie. Nur bei den ACE-Hemmern war der Therapieabbruch in der Akutphase in Jena deutlich höher als im Gesamtkollektiv ($p=0,004$). Er war bedingt durch den höheren Anteil an Hypotonien in Jena. Als Therapieabbruchkriterium bei den β-Rezeptorblockern stand in Jena vorrangig die Bradykardie.

Tab. 7 Akuttherapie der Patienten des Herzinfarkt-Registers (MIR)

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertete Patienten	14.357	164	
Rekanalisierende Therapie	47,2%	43,9%	n.s.
Hospitale Lyse	37,3%	15,9%	p<0,005
Pforte-Lyse-Zeit	30 Minuten	60 Minuten	
Akut-PTCA	9,9%	25%	p<0,005
Pforte-PTCA-Zeit	90 Minuten	183 Minuten	
Thrombolyse + Akut-PTCA	2%	3%	n.s.
Keine rekanalisierende Therapie	52,7%	56,1%	n.s.
Mortalität			
der lysierten Patienten	12,5%	7,7%	n.s.
der Akut-PTCA-Patienten	6%	2,4%	n.s.
ohne Rekanalisation	18,2%	38,8%	p<0,001
Begleitmedikation			
ASS	90,3%	94,5%	n.s.
Pforte-ASS-Zeit	30 Minuten	15 Minuten	
β-Rezeptorblocker	53,8%	64,2%	p=0,008
Pforte-β-Blocker-Zeit	360 Minuten	315 Minuten	
ACE-Hemmer	52,5%	57,7%	n.s.
Pforte-ACE-Hemmer-Zeit	930 Minuten	716 Minuten	
Nitrate i.v.	85,5%	83,5%	n.s.
Heparin	92,7%	97,6%	p=0,01
Calciumantagonisten	6,2%	15,2%	p<0,005
Therapieabbruch			
Hospitale Lyse	2,1%	0%	n.s.
Akut-PTCA	8,8%	4,4%	n.s.
ASS	2,8%	3,4%	n.s.
β-Rezeptorblocker	11,3%	13,9%	n.s.
ACE-Hemmer	5,2%	11,8%	p=0,004

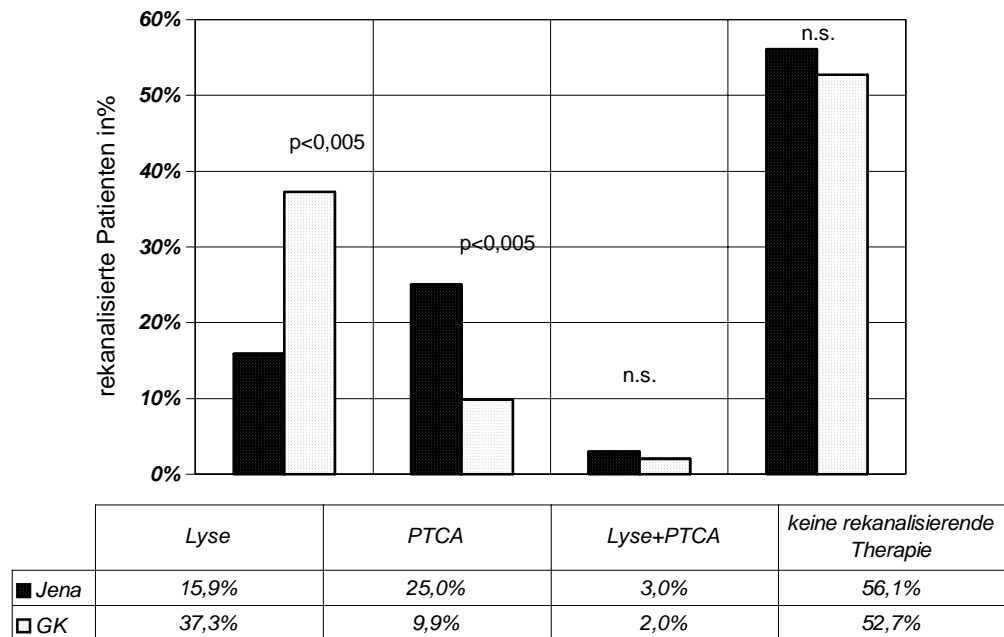


Abb. 2 Rekanalisierende Therapie im Projekt Myokardinfarkt-Register, Jena vs. Gesamtkollektiv (GK)

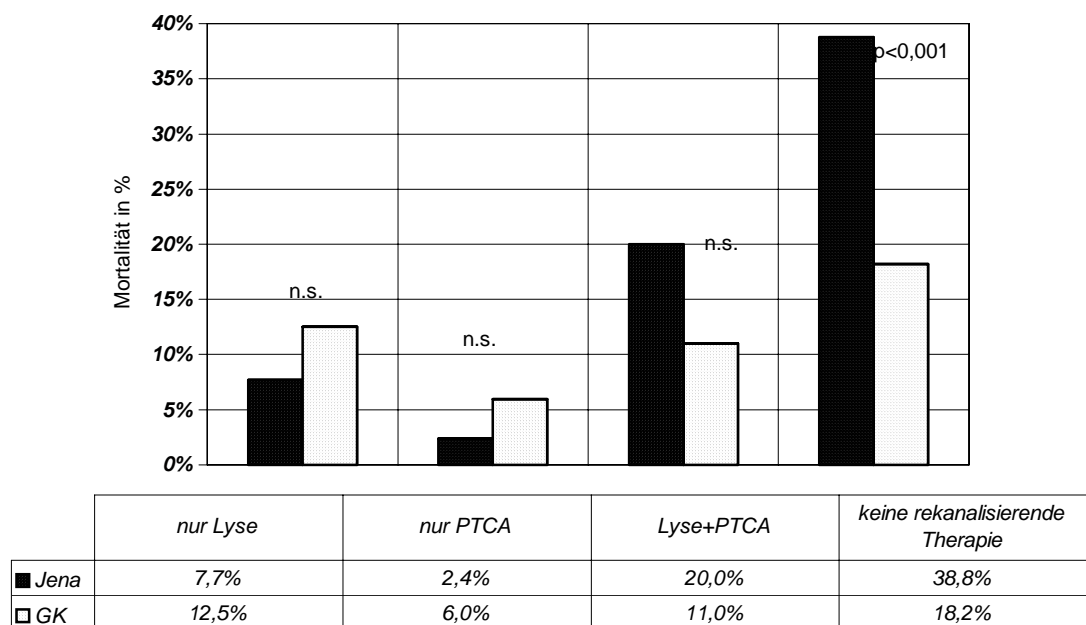


Abb. 3 Mortalität (%) nach rekanalisierender bzw. keiner rekanalisierenden Therapie im Projekt Myokardinfarkt-Register, Jena vs. Gesamtkollektiv (GK)

4.5. Komplikationen in der Akuttherapie

Zwischen dem Gesamtkollektiv und Jena konnten in den innerhalb 48 Stunden aufgetretenen Komplikationen signifikante Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 8). Dabei handelte es sich um den kardiogenen Schock, die Hypotonie, die Bradykardie ohne

AV-Block II./III.°, transfusionsbedürftige Blutung, schwere Nierenfunktionsstörung und sonstige Komplikationen. In Jena wurden zu „sonstigen Komplikationen“ folgende gezählt: Kammerflimmern, Sepsis, ventrikuläre Tachykardie, Verlegung für ACVB-OP, intermittierende Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, Ventrikelseptumdefekt, Vorderwandaneurysma.

Der kardiogene Schock wurde in Jena bei 11,3% der Patienten registriert, dagegen im Gesamtkollektiv bei nur 5,6% der Patienten ($p=0,002$). Die Hypotonie war in Jena zu 26,3% und im Gesamtkollektiv zu 9,6% registriert worden ($p<0,005$).

Transfusionsbedürftige Blutungen kamen in Jena häufiger vor (2,5% vs. 0,7%, $p<0,005$).

Schwere Nierenfunktionsstörungen wurden in Jena häufiger beobachtet (6,3% vs. 1,9%, $p<0,005$).

Tab. 8 Komplikationen im Myokardinfarkt-Register in der Akuttherapiephase (<48 h)

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertete Patienten	14.357	164	
Ventrikelruptur	0,3%	1,3%	n.s.
Kardiogener Schock	5,7%	11,3%	$p=0,002$
Herzinsuffizienz	9,1%	10,6%	n.s.
Hypotonie (< 100mmHg)	9,8%	26,3%	$p<0,005$
Bradykardie ohne AV-Block II./III°	5,3%	9,4%	$p=0,019$
davon mit initialer Bradykardie	15,4%	6,7%	n.s.
davon mit initialem AV-Block	12,7%	20%	n.s.
Asthmaanfall	0,3%	0%	n.s.
Gastrointestinale Blutung	0,8%	1,3%	n.s.
Transfusionsbedürftige Blutung	0,7%	2,5%	$p=0,005$
Allergischer Schock	0,1%	0%	n.s.
Allergische Reaktion	0,3%	0%	n.s.
Schwere Nierenfunktionsstörung	1,9%	6,3%	$p<0,005$
davon mit initialer Niereninsuff.	29,4%	10%	n.s.
Sonstige Komplikationen	11,9%	4,4%	$p=0,003$
Keine Komplikationen	57,1%	57,5%	n.s.

4.6. Intrahospitale Risikostratifikation

Die intrahospitale Risikostratifikation beinhaltete die Durchführung und Dokumentation der Echokardiographie, des Elektrokardiogramms (EKG) und des Belastungs-Elektrokardiogramms (Tabelle 9). Dabei konnten deutschlandweit 13.004 und in Jena 146 Patienten dokumentiert und ausgewertet werden.

Die Echokardiographie wurde im Gesamtkollektiv zu 82,8% und in Jena zu 90,3% durchgeführt. Somit ist die Echokardiographie in Jena signifikant öfter als diagnostisches Mittel eingesetzt worden ($p<0,01$). Die aus dieser Diagnostik ermittelten Ergebnisse über

die Schwere der linksventrikulären Funktion zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen Jena und dem Gesamtkollektiv auf.

Das Belastungs-EKG war im Gesamtkollektiv genauso häufig durchgeführt worden wie in Jena. Die maximale Belastung der Patient betrug im Median 75 Watt. Eine neue Zunahme der ST-Strecken-Senkung wurde in Jena zu 40,5% und im Gesamtkollektiv zu 21,5% registriert ($p=0,003$). Das Absetzen der antianginösen Therapie erfolgte in Jena und im Gesamtkollektiv zu 7% bzw. 7,2% (n.s.). Eine Angina pectoris wurde im Gesamtkollektiv zu 18,9% registriert, in Jena dagegen wurde keine Angina pectoris während des Belastungs-EKGs dokumentiert.

Tab. 9 Intrahospitale Risikostratifikation im Herzinfarkt-Register (MIR)

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertete Patienten	13.004	146	
Non-Q-Wave-Herzinfarkt*	28,2%	33,9%	
Echokardiographie	82,8%	90,3%	$p<0,01$
LV-Funktion			
Nicht beurteilbar	2,6%	3,8%	n.s.
Normal	36,6%	43,1%	n.s.
Leicht	30,5%	27,7%	n.s.
Mittelschwer	22,5%	16,2%	n.s.
Schwer eingeschränkt	8,3%	10,8%	n.s.
EF in % (Median)	50	50	
Belastungs-EKG	32,6%	30,1%	n.s.
maximale Belastung	75 Watt	75 Watt	
Angina pectoris	18,9%	0%	$p<0,005$
Antianginosa abgesetzt	7,2%	7%	n.s.
Neue Zunahme der ST-Senkung	21,5%	40,5%	$p<0,003$

- Die Dokumentation der Entlassungsdiagnose non-Q-wave-Herzinfarkt wurde nicht während der gesamten Studiendauer erhoben.

4.7. Intrahospitaler Verlauf

Die intrahospital erfassten Daten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Die Mortalität der Herzinfarkt-Patienten betrug im Gesamtkollektiv 15,4% und in Jena 24,7%. Daraus ergab sich ein signifikant höherer Wert für Jena ($p<0,005$). Die Frühmortalität (Tod des Patienten innerhalb 48 Stunden nach Klinikaufnahme) wurde in Jena zu 11,7% und im Gesamtkollektiv zu 7% registriert ($p<0,05$). In Jena starben 12,9% der Herzinfarkt-Patienten 48 Stunden nach Klinikaufnahme (Spätmortalität), im Gesamtkollektiv verstarben 8,4% der Patienten nach 48 Stunden ($p<0,05$).

Die im MIR erfassten intrahospitalen Komplikationen in der Zeitspanne von der stationären Aufnahme bis zur Entlassung des Patienten stellten größtenteils neben der

Postinfarktangina und dem stationären Reinfarkt die dringliche oder notfallmäßige PTCA bzw. aortokoronare Venenbypass-Operation dar. Außerdem wurden die Herzinsuffizienz und die Reanimation sowie die neurologischen Ausfälle und die Niereninsuffizienz nach 48 Stunden unter den intrahospitalen Komplikationen erfasst. Signifikante Unterschiede zwischen Jena und dem Gesamtkollektiv ergaben sich für die Reanimation und die schwere Niereninsuffizienz. Gesamtanimationen wurden in Jena zu 10% und im Gesamtkollektiv zu 5,9% durchgeführt ($p<0,05$). Reanimationen innerhalb 48 Stunden nach Klinikaufnahme wurden in Jena zu 8,2% und im Gesamtkollektiv zu 3,6% registriert ($p=0,001$). Die Anzahl an Reanimationen nach 48 Stunden war nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 10). Die schwere Niereninsuffizienz nach 48 Stunden Klinikaufnahme war in Jena häufiger vorgekommen (7,5% vs. 2%, $p<0,005$).

Tab. 10 Intrahospitaler Verlauf im Projekt Myokardinfarkt-Register (MIR)

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertete Patienten	14.598	170	
Mortalität gesamt	15,4%	24,7%	$p<0,005$
Frühmortalität ≤ 48 Std.	7%	11,7%	$p<0,05$
Spätmortalität >48 Std.	8,4%	12,9%	$p<0,05$
Intrahospitale Komplikationen			
Keine Komplikationen	55,1%	45,2%	$p<0,05$
Postinfarktangina gesamt	18,3%	15,9%	n.s.
Postinfarktangina ≤ 48 Std.	9,6%	7,1%	n.s.
Postinfarktangina >48 Std.	8,7%	8,8%	n.s.
Reinfarkt gesamt (stationär)	5,3%	6,5%	n.s.
Reinfarkt ≤ 48 Std.	1,7%	1,2%	n.s.
Reinfarkt > 48 Std.	3,6%	5,3%	n.s.
Dringl./Notf.-PTCA/ACVB > 48 Std.	8,8%	12,3%	n.s.
Herzinsuffizienz > 48 Std.	11%	11,6%	n.s.
davon NYHA I	2,5%	0%	n.s.
NYHA II	21,3%	17,6%	n.s.
NYHA III	38,4%	29,4%	n.s.
NYHA IV	37,8%	52,9%	n.s.
Reanimation gesamt	5,9%	10%	$p<0,05$
davon verstorben	56,7%	52,9%	n.s.
Reanimation ≤ 48 Std.	3,7%	8,2%	$p=0,001$
Reanimation > 48 Std.	2,2%	1,8%	n.s.
Reversible neurologische Ausfälle gesamt	1,3%	0,6%	n.s.
Ausfälle ≤ 48 Std.	0,5%	0%	n.s.
Ausfälle > 48 Std.	0,8%	0,6%	n.s.
Apoplex mit bleib. neurol. Ausfällen ges.	2,1%	2,9%	n.s.
Ausfällen ≤ 48 Std.	1%	0%	n.s.
Ausfällen > 48 Std.	1,1%	2,9%	n.s.
Schwere Niereninsuffizienz > 48 Std.	2%	7,5%	$p<0,005$
Sonstige Komplikationen	15,8%	19,2%	n.s.

Von der biometrischen Leitung des Projekts MIR wurden für das Gesamtkollektiv Determinanten der intrahospitalen Mortalität herausgearbeitet. Speziell für Jena bezogenen Determinanten wurden nicht ermittelt. Die Abbildung 4 zeigt die mittels multipler logistischer Regression ermittelten odds ratios verschiedener Parameter in Bezug auf die intrahospitalen Mortalität. Eine Senkung der intrahospitalen Mortalität ist abhängig von der rekanalisierenden Therapie (odds ratio 0,7; 95%-KI: 0,5–0,8) und ist assoziiert mit einer Prähospitalzeit < 3 Stunden (odds ratio 0,8; 95%-KI: 0,6–1,0), mit der Gabe von ASS (odds ratio 0,6; 95%-KI: 0,5–0,8), der Gabe von β -Rezeptorblockern (odds ratio 0,6; 95%-KI: 0,5–0,7) und ACE-Hemmern (odds ratio 0,5; 95%-KI: 0,4–0,6) sowie mit der Behandlung in einer Universitätsklinik oder kardiologischen Fachabteilung (odds ratio 0,8; 95%-KI: 0,7–0,9). In der Analyse sind diejenigen Patienten nicht mit einbezogen, die mit einer schlechten Prognose aufgenommen wurden und keiner adjuvanten oralen Therapie zugeführt werden konnten.

Die Behandlung des akuten Myokardinfarktes in kardiologischen Fachabteilungen war im Vergleich zu Krankenhäusern der Regeversorgung mit einer niedrigeren intrahospitalen Mortalität assoziiert (13,8% vs. 16,1%, $p < 0,001$).

Die intrahospitalen Mortalität wird erhöht bei Alter > 70 Jahre (odds ratio 2,9; 95%-KI: 2,5–3,5), weiblichem Geschlecht (odds ratio 1,4; 95%-KI: 1,1–1,6), Prähospitalzeit > 3 Stunden (odds ratio 1,2; 95%-KI: 1,0–1,4), eindeutigen Erst-EKG (odds ratio 2,0; 95%-KI: 1,6–2,5), Vorderwandinfarkt (odds ratio 1,3; 95%-KI: 1,1–1,6), begleitender Niereninsuffizienz (odds ratio 2,4; 95%-KI: 1,6–3,6) und kardiogenem Schock (odds ratio 10,5; 95%-KI: 8,5–13,1) (116).

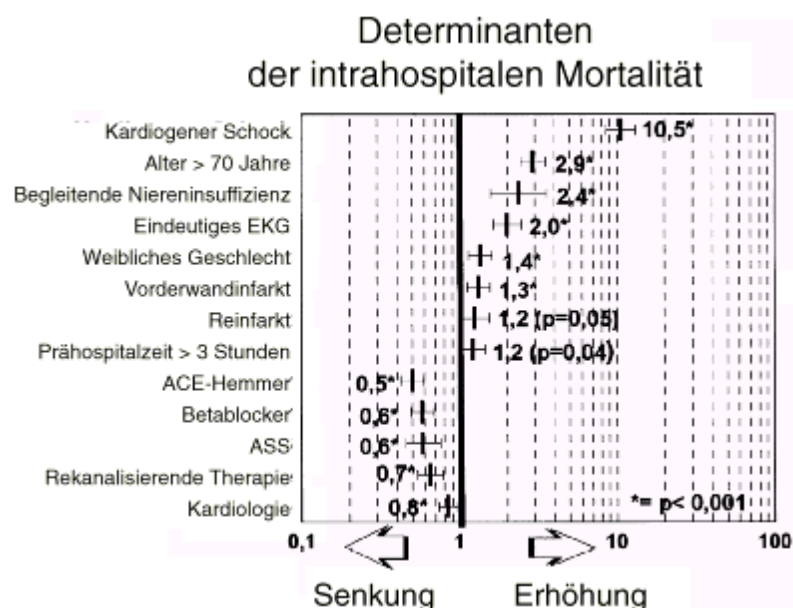


Abb. 4 Multiple logistische Regression der Risikoindikatoren und Akuttherapie im MIR-Projekt (logarithmische Darstellung der odds ratios mit 95%-Konfidenzintervall, 116)

4.8. Medikamentöse Therapie

In der medikamentösen Therapie nach 48 Stunden Klinikaufnahme wurden die in Tabelle 11 dargestellten Medikamente dokumentiert. Die verabreichten Therapeutika, die Entlassungsmedikation und der Therapieabbruch wurden im Gesamtkollektiv bei 13.004 und in Jena bei 146 Patienten ausgewertet.

Bei der Entlassungsmedikation hatte ASS im Gesamtkollektiv den höchsten Anteil. Die Verordnung von β -Rezeptorblockern wurde im Vergleich zur Akuttherapie während des stationären Aufenthaltes auf fast 80% gesteigert (116). Die ACE-Hemmer wurden zu ca. 72% als Entlassungsmedikation verordnet. Von diesen 72% unter ACE-Hemmern entlassenen Patienten hatten 46% einen arteriellen Hypertonus als zusätzliche Zweitindikation. Von den 28% der Patienten, die ohne ACE-Hemmer entlassen wurden, hatten lediglich 29% einen arteriellen Hypertonus (117). Nahezu ein Drittel der Patienten erhielt bei Entlassung zusätzlich einen CSE-Hemmer. Calciumantagonisten kamen im Gesamtkollektiv zu 12,3% zum Einsatz, als Entlassungsmedikation wurden sie zu 10,7% eingesetzt. Die Nitratapplikation wurde in fast gleichem Umfang weitergegeben.

Tab. 11 Medikamentöse Therapie nach 48 Stunden im Projekt MIR

	Gesamtkollektiv	Jena	
Ausgewertet Patienten	13.004	146	
<u>ASS</u>			
Applikation	94,5%	97,7%	n.s.
Entlassungsmedikation	95,7%	83,3%	p<0,005
Therapieabbruch	7,7%	12,1%	n.s.
<u>β-Rezeptorblocker</u>			
Applikation	70,2%	84,6%	p<0,005
Entlassungsmedikation	79,7%	80,8%	n.s.
Therapieabbruch	8,7%	10%	n.s.
<u>ACE-Hemmer</u>			
Applikation	77,2%	78,8%	n.s.
Entlassungsmedikation	72,2%	75%	n.s.
Therapieabbruch	7,1%	20,5%	p<0,005
<u>CSE-Hemmer</u>			
Applikation	35,3%	20,3%	p<0,005
Entlassungsmedikation	34,2%	20,3%	p<0,005
Therapieabbruch	1,1%	1,6%	n.s.
<u>Calciumantagonisten</u>			
Applikation	12,3%	15,6%	n.s.
Entlassungsmedikation	10,7%	14,8%	n.s.
Therapieabbruch	2,4%	5,5%	p<0,05
<u>Nitrate</u>			
Applikation	84,6%	83,1%	n.s.
Entlassungsmedikation	72,9%	78,5%	n.s.
Therapieabbruch	13,4%	16,2%	n.s.

Signifikante Unterschiede in Jena bei der Medikamentenverordnung konnten in der Applikation von β -Rezeptorblockern und CSE-Hemmern verzeichnet werden. Die Verordnung von β -Rezeptorblockern betrug im Gesamtkollektiv 53,8%, in Jena 84,6% ($p < 0,005$). Der Einsatz der β -Rezeptorblocker als Entlassungsmedikation wurde in Jena und im Gesamtkollektiv in gleicher Höhe verordnet. Die Applikation von CSE-Hemmern erfolgte in Jena zu 20,3%, im Gesamtkollektiv waren es 35,3% ($p < 0,005$). Das gleiche Bild bot sich bei der Verordnung der CSE-Hemmer als Entlassungsmedikation: Jena 20,3% vs. Gesamtkollektiv 34,2% ($p < 0,005$).

In Tabelle 6 sind Kontraindikationen, Komplikationen und Therapieabbrüche für ASS, β -Rezeptorblocker und ACE-Hemmer für das Gesamtkollektiv dargestellt. Von diesen drei Therapeutika weist ASS die niedrigste Kontraindikations-, Komplikations- und Abbruchrate vor.

4.9. Herzinfarkt-Register in Jena 1982-1990

Die Daten der Herzinfarkt-Register in Jena (Tabelle 12-16) von 1982 bis 1990 konnten zu unseren MIR-Ergebnissen herangezogen werden. Es wurden die akuten Herzinfarkte nach WHO-Kriterien erfasst. Die Übernahme der Diagnose „akuter Herzinfarkt“ erfolgte aus der Aufnahmeliste der Klinik für Innere Medizin Jena oder aus dem Totenschein-Register mit Sektionsprotokoll. Bei denjenigen Patienten, die ohne Sektion mit der Diagnose „akuter Herzinfarkt“ aus dem Totenschein-Register übernommen wurden, ging man davon aus, dass die gestellte Diagnose gesichert ist. Die 1986 erhobenen Daten lagen uns nicht vor und fehlen somit in unseren Ergebnissen.

Im direkten Vergleich der Herzinfarkt-Register Jenas von 1982 bis 1990 haben sich die Einwohnerzahlen Jenas in den genannten Jahren nicht wesentlich verändert (Abbildung 5). Die Einwohnerzahl im Stadtkreis Jena betrug ca. 105.000, im Landkreis Jena ca. 34.000. Somit war von einer konstanten Populationsdichte auszugehen. Nach 1990 fielen mit der Wiedervereinigung Deutschlands durch Gebietsreformen die Landkreise weg. Deshalb konnten für die Erhebungen 12/96-3/98 keine näheren Angaben für statistische Berechnungen gemacht werden.

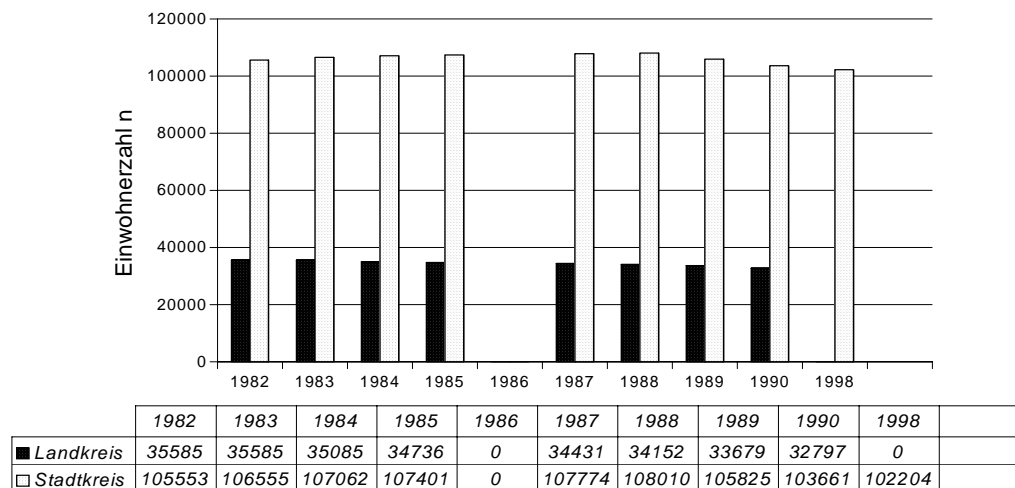


Abb. 5 Einwohnerzahl Jena (Stadt- und Landkreis) 1982-1998

Aus Tabelle 12 und 13 wird ersichtlich, dass die Anzahl der registrierten sicheren Herzinfarkte und die Inzidenzrate im Verlauf von 1982 bis 1990 gleich hoch geblieben sind. Bei den gesicherten Herzinfarkten in Stadt- und Landkreis Jena schwankten die Zahlen zwischen 50,7% und 67,2%. Mögliche Herzinfarkte (Verdachtsfälle) kamen zu 28,2% bis 44,4% vor. Die Inzidenzrate der sicheren Herzinfarkte lag zwischen 15,3 und 19,3 pro 10.000 Einwohner.

Tab. 12 akute Myokardinfarkte (AMI) und Verdachtsfälle in Jena (Stadt- und Landkreis)

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
AMI gesamt	400	450	432	437	fehlt	432	436	348	389
Sicher AMI	67,2%	50,7%	63,4%	55,2%	fehlt	62,9%	54,3%	59,2%	59,1%
Mögliche AMI	28,2%	44,4%	31,3%	39,1%	fehlt	33,6%	31,4%	36,2%	35,2%
Nicht bestätigt	4,5%	4,9%	5,3%	5,7%	fehlt	3,5%	14,4%	4,6%	5,7%

Tab. 13 Inzidenz der sicheren Herzinfarkte für Jena-Stadt/-Land pro 10.000 Einwohner

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Jena-Stadt	18,9	14,7	14,7	15,6	Fehlt	19,2	15	14,26	16,11
Jena-Land	19,7	20,7	20,1	21,0	Fehlt	18,8	22	16,33	19,20
gesamt	19,3	17,7	17,4	18,3	Fehlt	19,0	18,5	15,3	17,6

Zu DDR-Zeiten bestand eine Sektionspflicht, nach der fast alle Sterbefälle nach akutem Herzinfarkt seziert wurden. Die in Tabelle 14 gezeigten Daten spiegeln die hohe Durchführungsrates der Sektionen wider. Jedoch sind die durch die Sektion bestätigten Herzinfarkte aus den uns vorliegenden Daten nicht ersichtlich.

Sowohl im Stadt- als auch im Landkreis Jena betrug die Anzahl der durchgeführten Sektionen bei den verstorbenen Herzinfarktfällen über 90%. Zwischen Stadt- und Landkreis bestand kein wesentlicher Unterschied in der Anzahl der durchgeführten Sektionen. Nach der Wiedervereinigung Deutschlands 1990 bestand keine Sektionspflicht mehr.

Tab. 14 Sektionen der verstorbenen Patienten mit sicherem Herzinfarkt in %

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Jena-Stadt	93,8%	93,6%	96,8%	97%	fehlt	98,4%	98,8%	99%	96,9%
Jena-Land	84,2%	97,4%	95,7%	100%	fehlt	94,9%	96,2%	100%	95,3%

Die Prähospitalsterblichkeit hat sich in den uns vorliegenden Daten des Herzinfarkt-Registers nicht wesentlich verändert (Tabelle 15). Es ist weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung zu beobachten. Die registrierten Daten der prähospital verstorbenen Patienten bei sicherem Herzinfarkt bewegten sich zwischen 38,3% und 49,4%.

Tab. 15 Prähospitalsterblichkeit der sicheren Herzinfarkte in %

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Jena-Stadt	39,2%	42,1%	47,8%	35,7%	fehlt	38,5%	44,2%	57,1%	44,2%
Jena-Land	39,1%	46,8%	32,5%	40,9%	fehlt	39,8%	37%	41,8%	37,8%
Gesamt	39,1%	44,4%	40,1%	38,3%	fehlt	39,1%	40,6%	49,4%	41%

Die Sterblichkeit der sicheren Herzinfarkte in den Jahren 1982-1990 wurde in Tabelle 16 dargestellt. Dabei war zu beobachten, dass auch hier im Laufe der Jahre keine großen Veränderungen stattgefunden haben. Auffällig war die hohe Rate der Sterblichkeit von ca. 50% beim akuten Herzinfarkt. Die höchste Sterblichkeit wurde 1989 mit 70% im Landkreis Jena registriert, die niedrigste 1988 mit 46,1%.

Tab. 16 Sterblichkeit der sicheren Herzinfarkte in %

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Jena-Stadt	51,1%	56,3%	59,6%	50%	fehlt	60,4%	46,1%	58,3%	53,8%
Jena-Land	52,5%	49,2%	62,1%	54,8%	fehlt	59,7%	64,8%	70%	66,7%
Gesamt	51,8%	52,7%	60,8%	52,4%	fehlt	60,1%	55,4%	64,1%	60,2%

5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Analyse und Auswertung der Daten des deutschen Myokardinfarkt-Registers (MIR), das von 12/1996 bis 5/1998 an 217 Kliniken, davon 68 aus den neuen Bundesländern, geführt wurde. Die Werte wurden mit den Erhebungsdaten in Jena verglichen. Bei den Patienten handelt es sich um ein konsekutives, unselektiertes Kollektiv. Die Erhebung spiegelt die Entscheidungs- und Verordnungspraxis im Klinikalltag in Deutschland wider.

Zu den MIR-Daten wurden die Daten der Herzinfarkt-Register Jenas von 1982-1990 herangezogen. Damit sollten Trendverläufe der Herzinfarkt-Mortalität festgestellt werden.

5.1. Aufnahmecharakteristika

Alter, Geschlecht und übrige Aufnahmecharakteristika des Patientenlientels im MIR glichen im Wesentlichen den Ergebnissen vorausgegangener Register wie z.B. das 60-Minuten Herzinfarkt-Register oder die MITRA-Studie. Zwischen Jena und dem Gesamtkollektiv waren bezüglich des Alters signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Das durchschnittliche Alter im Gesamtkollektiv betrug 66,7 Jahre und in Jena 72 Jahre, wobei 54,1% der Patienten in Jena älter als 70 Jahre war ($p=0,003$) (Abbildung 1).

Bei der Gesamtmortalität lag Jena deutlich über dem Durchschnitt der in MIR beteiligten Kliniken. Im Gesamtkollektiv betrug sie 15,4%, demgegenüber 25,7% in Jena. Ein Grund für diese Differenz könnte das höhere durchschnittliche Alter der in Jena aufgenommenen Patienten sein. Das Alter ist in fast allen Herzinfarkt-Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhaus- bzw. die 30-Tage-Mortalität erkannt worden (34, 103). Im 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt hatten die über 70-Jährigen eine 6,5fach höhere Wahrscheinlichkeit, in der Klinik zu versterben, als die unter 55-Jährigen. In der GUSTO-1-Studie war das Risiko der über 70-Jährigen für die 30-Tage-Sterblichkeit um das 3,9fache erhöht (102). Die GUSTO-1-Studie zeigte aber auch, dass im Alter mit einer höheren Inzidenz von Dreifäßkrankungen und mit Hauptstammstenosen zu rechnen sind (43% bei Alter > 70; 15% bei Alter < 50); Befunde, die ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko beinhalten. Gerade ältere Patienten mit diesen Befunden profitieren am meisten von einer Ballondilatation bzw. Bypassoperation, wie neuere Publikationen zeigen konnten (60, 87, 120).

Die stetige Überrepräsentation der männlichen Myokardinfarkt-Patienten wurde zum Teil durch psychosoziale Stressoren, wie höhere berufliche Anforderungen am Arbeitsplatz, erklärt. Ferner die erhöhten regelmäßigen Arbeitszeiten von mehr als 48 Wochenstunden

(verursacht durch betriebliche Überstunden oder nebenberufliche Tätigkeit), die auch als ein Kriterium hoher beruflicher Anforderung zu werten sind, könnten das Infarktrisiko signifikant steigern (98).

5.2. Aufnahmebefunde und Begleiterkrankungen

5.2.1. Prähospitaler Herzstillstand

Einen prähospitalen Herzstillstand erlitten in Jena 6 Patienten (Jena 3,5% vs. Gesamtkollektiv 2,1%; n.s.). Die Autopsie von Patienten, die plötzlich und unerwartet verstarben, war in der Vergangenheit der einzige Zugang zur Beantwortung der Fragen zur Kausalität des prähospitalen Herzstillstandes, denn bei lediglich 50% der Fälle war eine koronare Herzkrankheit bekannt (38). Nach Hort et al. wiesen retrospektiv mehr als 90% wesentliche oder sogar gehäufte Risikofaktoren für dieses Krankheitsbild auf. Die hohe Bedeutung der koronaren Herzkrankheit als Auslöser des plötzlichen Herztodes ließ sich daran erkennen, dass in etwa 85% der Fälle Stenosen mit Einengungen über 50% und in etwa 75% der Fälle Stenosen mit Durchmesser-Reduktionen um mehr als 75% vorlagen. Bei ca. 20% fanden sich frische Koronarthromben, ein noch höherer Prozentsatz zeigte Risse und Einblutungen im Bereich von Atheromen (38). Zu den selteneren Befunden gehörten Herzklappenfehler, Kardiomyopathien, angeborene Vitien, Herztumore sowie degenerative, tumoröse oder angeborene Defekte am Erregungsleitungssystem. Gelegentlich fand man auch Veränderungen extrakardialer Gefäße, wie z.B. Aortenaneurysmen.

In den Erhebungen der Herzinfarkt-Register von 1982 bis 1990 wurden in Jena bei nahezu allen verstorbenen Herzinfarkt-Patienten (82-100%) Sektionen durchgeführt. Leider bestand keine Möglichkeit, die fehlenden Sektionsbefunde zu vervollständigen und hinzuzufügen. In den uns vorliegenden Ergebnissen fehlen die Angaben über die Anzahl des prähospitalen Herzstillstandes. Die Fragen nach der Kausalität des prähospitalen Herzstillstandes wurden besonders nach der Wiedervereinigung Deutschlands mit dem Wegfall der Sektionspflicht erschwert.

5.2.2. Präinfarktangina

In Jena hatten 74,8% der Patienten Symptome einer Präinfarktangina, dagegen wurden diese Symptome im Gesamtkollektiv zu 62% registriert ($p=0,001$). Dabei ist zu beachten, dass dieser Befund anamnestisch und auch zum Teil vom Haus- oder Notarzt prähospital erfasst wurde. Durch subjektive Beurteilung der Symptome seitens des Patienten könnten

nicht reliable Daten vorkommen, da zumal länger zurückliegende Symptome (bis zu 4 Wochen) erfragt werden mussten. Da die instabile Angina pectoris prinzipiell als Vorboten eines Herzinfarktes anzusehen ist, waren diese Erhebungen von entscheidender Bedeutung für das schnelle Handeln bei Auftreten ihrer Symptome. Mit der exakten Erhebung der Anamnese kann die Verdachtsdiagnose in etwa 80% der Fälle gestellt werden (29). Entsprechende Untersuchungen und Maßnahmen (EKG, Echokardiographie, Laboruntersuchungen, prä-/hospitale Thrombolyse etc.) können durch den Haus- bzw. Notarzt zeitgerecht eingeleitet und die Prähospitalzeit entscheidend reduziert werden. Eine besondere Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die Bevölkerungsaufklärung. Insbesondere Hausärzte haben die Möglichkeit, auf die Präinfarktangina in direktem Gespräch einzugehen. Er sollte die Patienten über jede Art der instabilen Angina pectoris aufklären und die Wichtigkeit des schnellen Handelns betonen. Er sollte außerdem die Patienten darauf aufmerksam machen, dass klinische Symptome wie Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen, auch ohne Angina pectoris, Zeichen stummer Herzinfarkte sein können. Die Patienten sollten wissen, an welchen Symptomen sie einen Herzinfarkt erkennen können, was sie im Ernstfall tun sollten und wer besonders gefährdet ist.

5.2.3. Arterielle Hypertonie

In Deutschland beträgt die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie in der Bevölkerung über 18 Jahre ca. 20-25%; bei über 65-Jährigen liegt sie zwischen 50 und 60% (109).

Der im MIR erfasste Anteil der arteriellen Hypertonie zeigte eine große Differenz zwischen Jena und dem Gesamtkollektiv. 61,8% der erfassten Patienten in Jena hatten als Begleiterkrankung eine arterielle Hypertonie. Für das Gesamtkollektiv betrug der Anteil 40,6% ($p < 0,005$). Grund dieser signifikanten Differenz könnte eine regionalbedingte hohe Inzidenz an arterieller Hypertonie sein. Hier gilt es, in folgenden Studien die Ursachen für diesen Umstand näher zu untersuchen.

Die Hypertonie war die am häufigsten erhobene Begleiterkrankung sowohl in Jena als auch im Gesamtkollektiv. Leider beinhalteten diese Erhebungen keine Angaben über die Schwere der arteriellen Hypertonie. Eine Stadieneinteilung der Hypertonie nach WHO-Kriterien würde eine bessere Auswertbarkeit dieser Daten ermöglichen, denn eine standardisierte Einteilung der Schwere einer Krankheit stellt ein wichtiges Kriterium der Qualitätssicherung dar.

Die Framingham-Studie machte die arterielle Hypertonie mit mehr als 70% der Fälle für eine koronare Herzkrankheit ätiologisch verantwortlich (43, 44). Die Therapie der arteriellen Hypertonie stellt einen wesentlichen Angriff zur Senkung der Herzinfarkt-

Letalität dar. Wie die DDR-MONICA-Studie bestätigte, beinhaltet die Sekundärprävention des Myokardinfarktes unter anderem die medikamentöse Einstellung einer Hypertonie (7, 8, 51). Bekannt ist, dass durch hypertone Blutdruckwerte von 160/95 mmHg das koronare Risiko gegenüber Werten von <150/90 mmHg um das 2fache erhöht, bei Werten von 200/120 mmHg das Risiko auf das 5fache ansteigt (90).

Dieses Faktum erfordert eine ausführliche Patientenaufklärung über den arteriellen Hypertonus und die möglichen Folgen, womit wiederum den Hausärzten eine wichtige Rolle übertragen wird.

5.2.4. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus war die zweithäufigste Begleiterkrankung sowohl in Jena als auch im Gesamtkollektiv. Auch hier bestanden zwar Unterschiede zum Gesamtkollektiv, jedoch waren diese nicht signifikant (31,2% vs. 25,2%, n.s.). Bekanntlich gehört der Diabetes mellitus zu den Risikofaktoren, die eine große Rolle in der Ätiologie der koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarktes spielen. Bei diabetischen Männern ist die koronare Herzkrankheit zwei- bis dreimal, bei diabetischen Frauen fünf- bis sechsmal so häufig wie in der Normalbevölkerung. Typisch sind diffus verteilte, weit in die Peripherie reichende Gefäßstenosen. Bei über 40-Jährigen Diabetikern beträgt die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit etwa 50% (29). Die wahre Häufigkeit von Myokardinfarkten, die eine höhere Primärletalität haben, ist schwer abzuschätzen, da bei Diabetikern der Infarkt klinisch stumm verlaufen kann, was auf eine Schädigung des autonomen Nervensystems zurückgeführt wird.

5.3. Prähospitalzeit

Die Prähospitalzeit im Projekt MIR war mit 195 Minuten gegenüber anderen Registern deutlich verlängert (170 Minuten im 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt, 165 Minuten im MITRA-Projekt, 120 Minuten in der Prähospitalstudie Ludwigshafen). Hierfür ist möglicherweise die Einbeziehung überwiegend kommunaler Krankenhäuser mit ländlicher Infrastruktur verantwortlich.

Für Jena zeigte sich eine wesentlich längere Prähospitalzeit von 268 Minuten. Die Bedeutung einer kurzen Prähospitalzeit und die damit verbundene frühe Reperfusionstherapie als günstiger Prädiktor für eine Reduktion der intrahospitalen Mortalität ist unbestritten (61, 65). Das MONICA Herzinfarkt-Register hat gezeigt, dass ca. 40% der Herzinfarkt-Patienten verstarben, bevor sie eine Klinik erreichten (48).

Erstaunlich war die Tatsache, dass trotz des gut funktionierenden Rettungssystems und einer durchschnittlichen Einlieferungszeit der Herzinfarkt-Patienten in eine Klinik von nur 20 Minuten 40% der Herzinfarkt-Patienten prähospital verstarben.

Das Ludwigshafener Herzinfarkt-Projekt machte deutlich, dass durch eine intensive regionale Aufklärung der Bevölkerung die prähospitalen Zeitverluste beim akuten Herzinfarkt verkürzt werden können. Die prähospitale Verzögerung des Therapiebeginns wird zum überwiegenden Teil vom Patienten selbst verursacht und kann deshalb besonders durch Bevölkerungsaufklärung verkürzt werden (85). Die lange Prähospitalzeit liegt unserer Meinung nach, und andere Autoren teilen diese Einschätzung (122), hauptsächlich an einem Informationsdefizit der Bevölkerung zum akuten Herzinfarkt, denn die betroffenen Patienten wissen oft nicht, an welchen Symptomen sie einen Myokardinfarkt erkennen, was sie im Ernstfall tun sollen und wie wichtig sofortiges Handeln ist.

Andererseits muss die Folge aus diesen Daten sein, dass eine konsequente Verbesserung der Organisation erfolgen muss, beginnend mit der prähospitalen Planung einer Thrombolyse und Information an die Klinik sowie weiterführend mit der direkten Versorgung in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation mit dem Ziel, dass das Zeitfenster zwischen Aufnahme und Therapiebeginn („Door-Needle-Zeit“) auf ein Minimum reduziert wird.

5.4. Rekanalisierende Therapie

Der Anteil der rekanalisierten Patienten lag im MIR mit 46,1% vs. 53% des ebenfalls bundesweit unter Ausschluss der neuen Bundesländer durchgeführten 60-Minuten-Herzinfarkt-Projektes etwas niedriger; dagegen lag der Anteil der primär dilatierten Patienten im MIR wesentlich höher (9,9% vs. 2,5%) (116). Die geringere Anzahl rekanalisierender Therapien im MIR ist nicht bedingt durch eine verminderte Anzahl an nichtdiagnostischen Erst-EKGs, die im Vergleich zu früheren Erhebungen (78, 88) gleich geblieben ist, ebenso wie der Anteil der Patienten mit potentiellen Kontraindikationen gegen eine Thrombolysetherapie. Im National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) wird in den USA von 1990 bis 1993 eine deutlich niedrigere Thrombolyserate von nur 35,1% angegeben (74).

Bezogen auf die Daten für Jena stellten wir fest, dass kaum Unterschiede zum Gesamtkollektiv in der Anwendungshäufigkeit einer rekanalisierenden Therapie bestanden (43,9% vs. 46,1%; n.s.). Die Bedeutung einer kurzen Prähospitalzeit und die damit verbundene frühe Reperfusionstherapie als günstiger Prädiktor für eine Reduktion der

intrahospitalen Mortalität wurde bereits unter 5.2. erwähnt. In Anbetracht der längeren Prähospitalzeit für Jena registrierten wir, dass zwar die hospitalen Thrombolyse in Jena signifikant weniger zum Einsatz kam (15,9% vs. 36,2%, $p < 0,005$), jedoch entsprechend mehr Patienten eine Primär-PTCA erhielten (25% vs. 9,9%, $p < 0,005$).

In Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Behandlung des akuten Herzinfarktes (105) entschlossen sich die Ärzte im MIR häufiger für eine Reperfusionstherapie bei kurzer Prähospitalzeit, diagnostischem Erst-EKG oder bei Vorhandensein eines Herzkatheterlabors mit PTCA-Möglichkeit. Entgegen den Richtlinien entschieden sich die Ärzte seltener für eine Reperfusionstherapie bei einem Alter über 70 Jahre und Vorliegen eines Reinfarktes. Die Erhebungen für Jena zeigten, dass 26,9% der lysierten und 46,3% der PTCA-Patienten über 70 Jahre alt waren. Rustige (79) und Barron (6) zeigten, dass insbesondere bei älteren Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Thrombolysetherapie zu wenig eingesetzt wurde. Wagner et al. wiesen in ihrer Publikation auf die zu geringe Reperusionsrate beim Reinfarkt im Vergleich zum Erstinfarkt hin (115). In Anbetracht des signifikant höheren Anteils der über 70-Jährigen in Jena und der Zurückhaltung in der Thrombolysetherapie bei diesen Patienten stellt dieser Punkt eines der wichtigsten Aspekte in der Qualitätsverbesserung der Infarkt-Therapie dar.

Eine weitere Analyse der vorliegenden Untersuchung zeigt, dass an Krankenhäusern mit kardiologischer Fachabteilung der Einsatz der rekanalisierenden Therapie wesentlich höher liegt (54,4% vs. 42,1%) im Vergleich zu den Krankenhäusern der Regelversorgung. Gründe hierfür sind ein größerer Anteil an diagnostischen Erst-EKGs und vor allem das Vorhandensein eines Herzkatheterlabors. Die beiden Krankentypen sind daher durch unterschiedliche Behandlungsstrategien gekennzeichnet. So wurde die PTCA in Krankenhäusern mit kardiologischer Fachabteilung etwa 4mal häufiger eingesetzt. Auch in Jena, die zu dieser Kategorie von Krankenhäusern gehört, wurde häufiger die Primär-PTCA durchgeführt. Allerdings ist für Jena zu berücksichtigen, dass sich durch den Wechsel des Führungspersonals Ende 1997 die Strategie der Rekanalisationstherapie änderte. Es wurden mehr Patienten der Primär-PTCA zugeführt. Außerdem wurde auch durch eine Bereitstellung eines 24-Stunden Bereitschaftsdienstes im Herzkatheterlabor die Kapazität erhöht.

5.4.1. Hospitalen Thrombolyse

Die „Pforte-Lyse-Zeit“ betrug für Jena durchschnittlich 60 Minuten. Im Gegensatz dazu war sie für das Gesamtkollektiv durchschnittlich nur 30 Minuten lang. Die hospitalen Thrombolyse wurde dementsprechend häufiger im Gesamtkollektiv durchgeführt. Während

in Jena eine hospitaler Thrombolyse nur zu 15,9% durchgeführt wurde, betrug dieser Anteil für das Gesamtkollektiv 37,3% ($p < 0,005$).

Den niedrigeren Anteil durchgeführter hospitaler Thrombolyse erklärten wir mit einer strengerer Indikationsstellung, welche stark beeinflusst wurde durch die wesentlich längere Prähospitalzeit und das „ältere Patientengut“ in Jena. Eine bei diesen Patienten bestehende arterielle Hypertonie und andere Begleiterkrankungen bestätigten die zurückhaltende Indikationsstellung. Jedoch ist bei älteren Patienten der Einsatz der Thrombolyse gerechtfertigt und wird nach Rustige und Barron immer noch zu selten eingesetzt (6, 78). Die Mortalität nach Thrombolyse betrug für Jena 7,7%, für das Gesamtkollektiv 12,5% (n.s.), wobei die Mortalität nach PTCA noch niedriger war (Gesamtkollektiv 6% vs. Jena 2,4%; n.s.). Die Mortalität der nicht rekanalisierten Patienten war signifikant höher. Sie lag in Jena bei 38,8% und im Gesamtkollektiv bei 18,2% ($p < 0,001$).

Der Nutzen der Thrombolyse ist in den ersten Stunden nach Symptombeginn am größten (18). Mehr als 12 Stunden nach Schmerzbeginn erscheint die Thrombolyse nur noch bei Persistenz der Symptomatik und der ST-Strecken-Hebungen, sowie bei eventuell hämodynamischer Instabilität, vor allem bei größeren Infarkten gerechtfertigt (124). Favorisierend für die Thrombolyse zeigte die VANQWISH-Studie, dass bei Patienten mit einem nicht transmuralen Infarkt ein frühzeitiges, invasives Vorgehen (PTCA) keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens oder der Reinfarktrate brachte (111).

Das Therapieziel der frühen, vollständigen und andauernden Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß ist zur Zeit auch mit den effektivsten Thrombolyse-Regimen nur bei etwa 60% der Patienten zu erzielen (31, 55). Die Möglichkeiten zur Qualitätsverbesserung der Thrombolysetherapie bestehen neben der Suche nach neuen effektiveren Thrombolytika in der Verbesserung der Thrombin- und Thrombozytenfunktionshemmung (123).

Die GISSI-Studie zeigte, dass die Verminderung der 21-Tage-Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe 47% betrug, wenn die Thrombolyse innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn erfolgte, 23% bei Beginn der Thrombolyse innerhalb von 3 Stunden und nur noch 13%, wenn die Therapie 3-6 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet wurde (23). Besonders eindrucksvoll wurde der Effekt der frühzeitigen Thrombolyse in der GUSTO-Studie gezeigt. Für die t-PA-Gruppe betrug die 30-Tage-Gesamtsterblichkeit nur 4,3%, wenn die Thrombolyse innerhalb von 2 Stunden durchgeführt wurde. Innerhalb des Symptom-Therapiefensters von 2-4 Stunden betrug die Sterblichkeit 5,5% und im Zeitfenster von 4-6 Stunden schon 8,9% (102).

Zusammengefasst war die „Pforte-Lyse-Zeit“ in Jena zu lang. Diese und andere Faktoren (siehe auch PTCA) waren Ursache für eine geringere Anzahl von Thrombolysen. Da die durchgeführten Thrombolysen mit einer geringeren Mortalität als im Gesamtkollektiv verbunden waren, kann man auf eine strengere Indikationsstellung schließen in Anbetracht der hohen Zahl älterer Herzinfarkt-Patienten und des für Jena zusätzlich höheren Risikofaktorenprofils mit Hypertonie- und Diabetes mellitus-Kranken. Letztlich stellt eine gute Therapie dieser Erkrankungen keine absolute Kontraindikation für die Lysetherapie dar.

5.4.2. Akut-PTCA

Auch bei der Akut-PTCA zeigte sich eine deutlich längere „Pforte-PTCA-Zeit“ für Jena. Sie war doppelt so lang als im Gesamtkollektiv (183 Minuten vs. 90 Minuten). Als Ursache nahmen wir u.a. die noch begrenzte Auslastbarkeit des Herzkatheterlabors an, weil im Erhebungszeitraum bis Ende 1997 in Jena nur ein Herzkatheterlabor zur Verfügung stand. Die personelle Ausbildung und anschließende Besetzung brachte erst Anfang 1998 einen optimalen Einsatz des Herzkatheterlabors, nachdem eine Bereitschaftsbesetzung rund um die Uhr ermöglicht wurde.

Eine weitere Ursache für die längerer „Pforte-PTCA-Zeit“ war die zeitliche Abhängigkeit vom klinischen Labor durch die noch nicht zur Auswertung vorliegenden Laborwerte. Hier zeigt sich eine Verbesserungsmöglichkeit des klinikinternen Ablaufs.

Trotzdem verzeichnete Jena etwa 3mal soviel Akut-PTCA-Fälle als im Gesamtkollektiv ($p < 0,005$). Die Mortalität in der rekanalisierenden Therapie mittels PTCA war für Jena trotz des höheren Einsatzes niedriger (2,4% vs. 6%, n.s.). Dies zeigt die hohe Qualität des Herzkatheterlabors in Jena.

Die ersten Berichte über größere Zahlen mit PTCA beim akuten Herzinfarkt stammen aus den frühen 80'er Jahren (16,32). In der Folgezeit wurden randomisierte Studien zum Vergleich von Thrombolyse und PTCA durchgeführt (22, 28, 72). Bei der überwiegenden Zahl dieser meist kleineren Untersuchungen wurde ein Vorteil zugunsten der Primär-PTCA in Bezug auf Letalität und Blutungskomplikationen festgestellt. In einem weiteren, jedoch größerem PTCA-Register (64) konnte bei über 1.300 Patienten eine Erfolgsquote von 89% (TIMI-3-Fluss, das heißt die ungehinderte prompte Kontrastmittelanfärbung des ehemals verschlossenen Infarktgefäßes und Rest-Stenose $< 70\%$) erzielt werden. Die Krankenhaus-Letalität in dieser Gruppe betrug 11,1%. Die Zeit von der Aufnahme in die Klinik bis Beginn der PTCA betrug im Mittel 2 Stunden, nach weiteren 30 Minuten war der abschließende Perfusions-Grad erreicht, sodass etwa 2,5 Stunden bis zur Reperfusion

vergingen. Dies zeigt, dass durch die PTCA oft ein nicht unerheblicher Zeitverlust bis zum Therapiebeginn entsteht. Die GUSTO-2b-Substudie (30) mit 1.138 eingeschlossener Patienten präsentierte eine PTCA-Erfolgsrate (TIMI-3-Fluss) von 73,2%. Der kombinierte Endpunkt Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall trat mit 13,7% gegenüber 9,6% signifikant häufiger in der Lyse-Gruppe als in der PTCA-Gruppe auf ($p=0,033$).

Der Akut-Erfolg der PTCA bezüglich der Wiedereröffnungsphase des Koronargefäßes ist nach den vergleichenden internationalen Untersuchungen der Thrombolysetherapie überlegen. Davon ausgehend kam sicher die hohe Anzahl der PTCA-Fälle in Jena zustande. Allerdings ist bekannt, dass es neben den Akut-Komplikationen, wie akuter Gefäßverschluss bei okklusiver Dissektion und akutem Herzinfarkt, in 30-50% Rezidivstenosen im ersten Jahr nach der PTCA gibt (69). Veränderungen (bzw. Antwort auf die PTCA) des Endothels der Koronarien sind die Ursache dafür. In Jena wird durch die Implantation von Stents dem zu begegnen versucht. Bei der Dilatation kann es zu einem erheblichen Einriss entlang eines Plaques bis in tiefe Gewebeschichten kommen. Diese Gefäßverletzung, die Gefäßdissektion, stellt die pathophysiologische Grundlage des nachfolgend einsetzenden Restenosierungsprozesses dar. Im Zusammenhang mit der Restenose wurde eine Vielzahl von interaktiven Prozessen wie Zelladhäsion, Koagulation, Gefäßkontraktion und Zellproliferation beschrieben. Der angelagerte Thrombus führt zusätzlich zur Freisetzung einer Reihe von Wachstumsfaktoren, welche eine Proliferation von glatten Muskelzellen der Gefäßwand induzieren können (69).

5.4.3. PTCA nach Thrombolyse

Beide Therapien zusammen (hospitale Thrombolyse mit anschließender PTCA) wurden in Jena zu 3%, im Gesamtkollektiv zu 2% durchgeführt (n.s.). Im Vergleich der Mortalitätsraten für die kombinierte Rekanalisationstherapie ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

Die Thrombolyse führt in etwa 2/3 der Fälle innerhalb von 60-90 Minuten zu einer Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß. Allerdings verbleibt in der Mehrzahl der Fälle eine hochgradige Stenose, die möglicherweise zu Re-Okklusionen beiträgt. Theoretisch könnte daher eine nachfolgende PTCA die myokardiale Durchblutung verbessern und die Funktion besser erhalten als die alleinige Thrombolyse. Diese Überlegung war die Grundlage für eine Reihe randomisierter Studien zur Rolle unterschiedlicher invasiver und interventioneller Strategien nach Thrombolyse (96, 107, 108). Unabhängig vom Zeitpunkt der PTCA zeigte keiner dieser Untersuchungen eine Verbesserung der Sterblichkeit oder Reinfarktrate durch eine routinemäßige PTCA. Im

Gegenteil, es ergab sich ein, wenn auch nicht signifikanter, Trend zu einer Verschlechterung der Prognose der mit PTCA zusätzlich behandelten Patienten (60). Die Gründe für diesen negativen Effekt der PTCA sind möglicherweise in den relativ hohen Raten von Wiederverschlüssen und Reinfarkten zu sehen, die durch die mechanische Verletzung des Infarktgefäßes mit hervorgerufen werden. Eine routinemäßige PTCA nach erfolgreicher Thrombolyse kann im Allgemeinen also nicht empfohlen werden.

Die erfolgreiche Rekanalisation eines nach Thrombolyse weiterhin verschlossenen Infarktgefäßes (Rescue-PTCA) scheint dagegen nicht nur symptomatisch, sondern auch prognostisch von Nutzen zu sein, wogegen eine nicht erfolgreiche Rescue-PTCA eher mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht (1, 15). In einer Meta-Analyse von 4 angiographischen Infarkt-Studien hatten 224 Patienten ein verschlossenes Infarktgefäß 90 Minuten nach Thrombolysebeginn. Die Krankenhaus-Letalität bei Patienten ohne weitere Intervention betrug 8,5%, die bei Patienten mit erfolgreicher mechanischer Rekanalisation 4,3% und 10,5% bei Patienten mit einem erfolglosen Versuch der Rekanalisation (113). Übereinstimmend fanden nicht randomisierte Untersuchungen eine sehr hohe Letalität von 20-40% nach erfolgloser Rescue-PTCA (1, 15). In größeren Untersuchungen liegen der angiographische Erfolg der Rescue-PTCA bei etwa 80% und die Re-Verschlussrate bei 15-20%. In unserer Analyse wurde die Rescue-PTCA nicht ermittelt.

5.4.4. Keine rekanalisierende Therapie

56,1% der Patienten in Jena wurden keiner rekanalisierenden Therapie zugeführt, im Gesamtkollektiv waren es 52,7% (n.s.). Herzinfarkt-Patienten, die keine rekanalisierende Therapie (Thrombolyse und/oder PTCA) erhalten, haben nachweislich eine erhöhte Letalität (50, 57). Die Mortalität dieser Subgruppe für Jena betrug 38,8% (Abbildung 2 und 3), während sich für die restlichen Kliniken eine Mortalität von 18,2% ergab ($p < 0,001$). Dabei sollte die Tatsache beachtet werden, dass die Gesamtmortalität für Jena mit 24,7% signifikant höher lag als für das Gesamtkollektiv mit 15,1%, jedoch in der Subgruppe der rekanalisierenden Therapie sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalitätsrate ergaben. Demzufolge muss die Gesamtmortalität in Jena zum größten Teil durch die Subgruppe der nicht rekanalisierten Patienten gestiegen sein. Im Rahmen der Qualitätssicherung ist das ein wichtiger Anhaltspunkt für die Optimierung des Behandlungsablaufs in der Subgruppe der Patienten ohne rekanalisierende Therapie. Dementsprechend muss in Jena eine größere Anzahl von Herzinfarkt-Patienten eine rekanalisierende Therapie erhalten. Jedoch stellen das höhere Patientenalter, der zusätzlich

höhere Anteil an Begleiterkrankungen und die längere Prähospitalzeit relative Einschränkungen für die rekanalisierende Therapie in Jena dar.

5.5. Adjuvante Therapie

In der Akutphase wurden im MIR bei 90,3% der Patienten ASS, bei 53,8% β -Rezeptorblocker und bei 52,5% ACE-Hemmer gegeben. Gegenüber dem 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt (1992-1994) sowie der MITRA-Studie (1994-1995) wurde im MIR insbesondere der β -Rezeptorblocker und der ACE-Hemmer wesentlich häufiger eingesetzt. β -Rezeptorblocker wurden in der regionalen MITRA-Studie bei 33,4% und ACE-Hemmer nur bei 16,3% der Patienten verordnet. Im 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt betrug der β -Rezeptorblocker-Einsatz sogar nur 16%. Dass sich die Akuttherapie des Herzinfarktes mit β -Rezeptorblockern im MIR steigern ließ, lässt sich auf den Erfolg der vorausgegangenen Studie zur Frühbehandlung des akuten Herzinfarktes und auf die intensiven Aufklärungsaktivitäten für Ärzte während der Studientreffen zurückführen.

Erstaunlich rasch hat sich der ACE-Hemmer in der Akuttherapie des Myokardinfarktes etabliert. Der geringe Therapieanteil der ACE-Hemmer in der MITRA-Studie war sicherlich zum großen Teil durch den Zeitfaktor limitiert, da die Studien, die die Wirksamkeit des ACE-Hemmers belegten, erst 1994 erschienen (24, 41). Zudem wirkten sich die anfänglichen kontroversen Diskussionen über den Einsatz in der Frühphase (67, 95) zunächst in einer zurückhaltenden Verordnung aus. Nach den 1995 publizierten Richtlinien zur ACE-Hemmer-Therapie beim akuten Myokardinfarkt (52) war ein deutlicher Anstieg in der Verordnungsgewohnheit zu erwarten.

Im MIR war in der Frühphase der β -Rezeptorblocker bei 23%, der ACE-Hemmer bei 8% der Patienten kontraindiziert. Die β -Rezeptorblocker-Therapie musste bei 11,4%, die ACE-Hemmer-Therapie bei 5,3% der Patienten abgebrochen werden. Komplikationen als mögliche Therapiefolge wurden für den β -Rezeptorblocker mit 9,4%, für den ACE-Hemmer mit 7,9% dokumentiert. Bei einer Frühmortalität von insgesamt 7% verbleiben somit ca. 15% der Patienten, die in der Frühphase keine β -Rezeptorblocker und ca. 30% der Patienten, die keinen ACE-Hemmer trotz fehlender Kontraindikationen erhielten. Die Gründe ließen sich aus dem vorhandenen Datenmaterial nicht eruieren. In der chronischen Postinfarktphase ließ sich der Therapieanteil der β -Rezeptorblocker und der ACE-Hemmer weiter steigern. Entscheidenden Einfluss haben möglicherweise dafür neue Therapiekonzepte in der Behandlung der Herzinsuffizienz durch eine niedrig dosierte β -

Rezeptorblocker-Therapie (66) und das Vorliegen von Zweitindikationen für ACE-Hemmer wie z.B. einem arteriellen Hypertonus als Begleiterkrankung.

Die Wirksamkeit von Statinen in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzerkrankung ist nachgewiesen (88, 93). Außerdem wird aus pathophysiologischer Sicht angenommen, dass durch die antilipidämische Wirkung der Statine der Lipidgehalt arteriosklerotischer Plaques reduziert bzw. modifiziert wird. Zusätzlich wirken Statine antiinflammatorisch, plaquestabilisierend, wodurch die endotheliale Dysfunktion und damit eine paradoxe Vasokonstriktion verhindert wird (5, 12). Diese neuen Erkenntnisse zur CSE-Hemmer-Therapie lagen zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch nicht vor. Im MIR erhielten bereits ca. 1/3 der Patienten in der Postinfarktperiode ein Statin zur Cholesterinsenkung. Möglicherweise ist auch hier eine weitere Steigerung der Statin-Applikation durch entsprechende Aufklärungsaktivitäten zu erzielen.

5.5.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

Der Einsatz von ASS in der Frühphase war in Jena im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant höher. Der Einsatz in der Spätphase und der Anteil als Entlassungsmedikation unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Da die Thrombozytenaggregationshemmung einen wesentlichen Bestandteil der Herzinfarkt-Therapie darstellt, wird ASS als klassischer Vertreter dieser Gruppe seit der ISIS-2-Studie von 1988 in der Initialphase des akuten Myokardinfarktes als Standardtherapeutikum angesehen. Dabei spielt die rasche Applikation, wie in Studien (40) nachgewiesen worden ist, eine entscheidende Rolle bezüglich der Prognose des akuten Herzinfarktes (siehe 5.5.8.).

Weiter konnte in der ISIS-2-Studie bei Patienten ohne spezifische Reperfusionstherapie die alleinige Gabe von ASS die Mortalität beim akuten Herzinfarkt um 23% senken.

Im Rahmen einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass bei längerer Einnahme von ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris eine 50%ige Reduktion der Wahrscheinlichkeit besteht, dass der Patient im Verlauf einen akuten Myokardinfarkt entwickelt oder verstirbt (27). Auch bei Patienten, bei denen eine Reperfusionstherapie durchgeführt wurde, führte die gleichzeitige Behandlung mit ASS zu einer signifikanten Mortalitätssenkung und insbesondere zu einer signifikanten Senkung der Re-Okkusionsrate (76, 91).

Somit ergibt sich die Indikation zur frühzeitigen Gabe von ASS bei jedem akuten Myokardinfarkt unabhängig von einer geplanten Reperfusionsmethode (13). Dieses

Vorgehen wird schon seit längerer Zeit in der Klinik für Innere Medizin Jena favorisiert und entspricht damit dem geforderten Qualitätsstandard.

5.5.2. β -Rezeptorblocker

Beim akuten Myokardinfarkt ist die Verabreichung von β -Rezeptorblockern intravenös in der Lage, die Krankenhaussterblichkeit um 13% zu senken (36). Besonders günstig scheint die Wirkung dann, wenn die Gabe innerhalb der 2-Stunden-Frist nach Infarktschmerzbeginn eingehalten werden kann (siehe 5.5.8.)(118).

Die an die intravenöse anschließende orale Medikation wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen (4) weitergeführt. Damit lässt sich im Sinne der Sekundärprävention eine Reduktion der Langzeitletalität um 22% erzielen (36).

Die ISIS-1-Studie belegte schon 1986 eine signifikante Senkung der Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt um 29% am ersten Behandlungstag und um 15% nach sieben Tagen (104). Obwohl die intravenöse β -Rezeptorblocker-Therapie bei akutem Myokardinfarkt von Vorteil ist, wird auf sie wegen der schwierigen Steuerbarkeit von Atenolol und Metoprolol aus Angst vor schweren Nebenwirkungen, insbesondere der Verschlimmerung einer Herzinsuffizienzsymptomatik bis hin zum Schock, verzichtet. Dies wurde durch die MITRA-Pilot-Studie belegt, welche zeigte, dass in den Subgruppen der Patienten, obwohl keine Kontraindikationen vorlagen, nur 37,1% einen β -Rezeptorblocker erhielten. Im Vergleich zur MITRA-Studie hatte sich der Einsatz von β -Rezeptorblockern in der Akutphase im MIR gesteigert (MITRA 33,4% vs. MIR 53,8%). In der Klinik für Innere Medizin Jena wurden β -Rezeptorblocker zu 64,2% in der Akutphase verabreicht. Die Applikation wurde im weiteren Verlauf bis zur Entlassung der Patienten sowohl im Gesamtkollektiv als auch in Jena noch deutlich erhöht.

Trotz der beobachteten Kontraindikationen beim Einsatz von β -Rezeptorblockern ist zu vermuten, dass die Qualität der Therapie mit dieser Substanzgruppe in Deutschland noch erhöht werden könnte. Die eindeutigen Beweise für die Risikoreduktion in der akuten als auch chronischen Herzinfarktphase wurden in Studien (36) erbracht.

5.5.3. ACE-Hemmer

Der ACE-Hemmer-Einsatz in der Akutphase war in Jena etwas höher als im Gesamtkollektiv (57,7% vs. 52,5%, n.s.). Als Entlassungsmedikation wurde der ACE-Hemmer in Jena häufiger gegeben (75% vs. 72,2%, n.s.). Wenn man die Ergebnisse der MITRA-Studie oder des 60-Minuten-Herzinfarkt-Projektes heranzieht, war die Therapie

mit ACE-Hemmern im MIR bisher am höchsten. Die deutliche Steigerung lässt sich u.a. mit der Teilnahme an einem Qualitäts-Register wie dem MIR und der Studienlage erklären. Der geringe Therapieanteil der ACE-Hemmer in der MITRA-Studie war sicherlich zum großen Teil noch limitiert, da die Studien, welche die Wirksamkeit des ACE-Hemmers belegten, erst 1994 erschienen (24, 41). Zudem wirkten sich die anfänglichen kontroversen Diskussionen über den Einsatz des ACE-Hemmers in der Frühphase zunächst sicherlich in einer zurückhaltenden Verordnung aus (116). Nach den 1995 publizierten Richtlinien zur ACE-Hemmer-Therapie beim akuten Myokardinfarkt (52) war ein deutlicher Anstieg in der Verordnungsgewohnheit zu erwarten.

Der Anteil von Therapieabbrüchen im ACE-Hemmer-Einsatz war in Jena signifikant höher (5,2% vs. 11,8%, $p < 0,005$). Die Gründe für den Therapieabbruch bestanden hauptsächlich im Auftreten einer Hypotonie. Die befürchtete Gefährlichkeit der Hypotonie konnte allerdings an einem großen Kollektiv der GISSI-3-Studie widerlegt werden (21, 24). Da es aber unter dem Einsatz von ACE-Hemmern eindeutig zu einem Aufhalten bzw. Vermindern des Remodeling im Herzen kommt, mit der Folge einer Prognoseverbesserung bezüglich des Todes durch das progressive Pumpversagen (114), ist unbedingt daran zu arbeiten, die ACE-Hemmer „dauerhaft“ und in möglichst hoher Dosis (auch zusätzlich zu β -Rezeptorblockern) zu applizieren. Das stellt eine Schlussfolgerung aus den vorliegenden Daten für Jena aber auch für andere Zentren dar.

Die Erfolge der ACE-Hemmer-Therapie sind beeindruckend im Hinblick auf die Herzinsuffizienz bei Infarkt-Patienten. Der Einsatz von Ramipril bei Infarkt-Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen senkte die 5-Jahres-Letalität nach Infarkt um 36% (101). Dies entsprach 114 geretteten Leben pro 1.000 behandelten Patienten (27). Der Einsatz von Lisinopril bei unselektierten Infarkt-Patienten (GISSI-3) führte zu einer Senkung der 6-Wochen-Letaliät um 12%.

5.5.4. Nitrate

Der Einsatz von Nitraten war in Jena genauso hoch wie im Gesamtkollektiv (83,1% vs. 84,6%; n.s.). Auch als Entlassungsmedikation und beim Therapieabbruch zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Die Nitratbehandlung des akuten Herzinfarktes senkt die relative Sterblichkeit um 5,5%, das entspricht 4 gerettete Leben pro 1.000 behandelte Patienten (50).

Im Einsatz beim akuten Myokardinfarkt geben Studien mit kleineren Fallzahlen Hinweise auf eine Prognoseverbesserung durch eine intravenöse Nitrattherapie (84). In größeren Studien, wie der GISSI-3-Studie (>19.000 Patienten, Nitroglycerin intravenös gefolgt von

transdermal) und der ISIS-4-Studie (>58.000 Patienten, orales Mononitrat) konnte jedoch keine signifikante Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden (34), wobei diese negativen Ergebnisse wegen Problemen des Studiendesigns nicht als endgültig bewertet werden können (49). Trotzdem besteht eine weit verbreitete Anwendung mit einer unbestrittenen symptomatischen Wirksamkeit (12). Bisher gibt es aufgrund der Literaturkenntnisse und der Ergebnisse der MIR keine Notwendigkeit, das Therapieregime mit den Nitraten in Jena oder in anderen Zentren zu ändern.

5.5.5. Heparin

Heparin wurde bei Herzinfarkt-Patienten in Jena zu 97,6% und im Gesamtkollektiv zu 92,7% gegeben ($p=0,017$). Eine Differenzierung zwischen niedermolekularen und hochmolekularen Heparinen erfolgte in diesem Register nicht. Als internationale Empfehlung gilt die PTT-wirksame Heparinisierung zur PTCA oder zur aortokoronaren Bypass-Operation. Sinnvoll scheint weiterhin die additive Gabe von Heparin beim Einsatz von intravenösen Thrombolytika mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Alteplase) zur Reduktion von frühen Re-Okklusionen und Todesfällen (26, 102) und weiterhin generell bei Infarkt-Patienten auf der Intensivstation zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen. Nach Kuhn und Werdan ist die Indikation zur „Infarktbegrenzung“, „Vermeidung von Reinfarkten“ und „Sekundärprävention nach Myokardinfarkt zur Letalitätssenkung und Reduktion später Infarktrezidive“ nicht überzeugend belegt und demzufolge auch nicht Bestandteil der offiziellen Empfehlungen (52). Trotz der Mängel auf dem Gebiet der Forschung zur Heparintherapie beim akuten Herzinfarkt ist die Datenlage nicht so, dass es gilt, die zur Zeit bestehende Heparintherapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt zu ändern; es sei denn, es werden neue Ergebnisse zum Einsatz von mit gut verträglichen, risikolosen (z.B. in Bezug auf die heparininduzierte Thrombozytopenie oder Blutungen) niedermolekularen Heparin vorgelegt. Zwar zeigen Studien mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom trotz der kurzen Therapiedauer einen über 1 Jahr persistierenden Effekt mit einer 15%igen Risikoreduktion für kardiale Ereignisse (12). Ob diese Effekte auch bei Patienten nach transmuralen Myokardinfarkten anzutreffen sind, ist wissenschaftlich nicht erwiesen. Aktuelle Studien beschäftigen sich mit zukünftigen Anwendungen von niedermolekularen Heparinen in Kombination mit Thrombolytika beim akuten Myokardinfarkt (IIART-2) und bei der Behandlung des subakuten Myokardinfarktes (TETAMI) (39)

5.5.6. Calciumantagonisten

Die Applikation von Calciumantagonisten in der Frühphase des Herzinfarktes war in Jena mehr als doppelt so hoch (15,2% vs. 6,1%, $p < 0,005$). In der Spätphase war der Anteil der Applikation von Calciumantagonisten nicht mehr signifikant unterschiedlich. Der Therapieabbruch war in Jena im Vergleich zum Gesamtkollektiv häufiger ($p < 0,05$). In der Literatur zum Einsatz von Calciumantagonisten beim akuten Myokardinfarkt gibt es keine Hinweise für eine günstige Wirkung dieser Substanz bezüglich der Prognoseverbesserung (20, 70). Hier dürfte (in Abhängigkeit von der Art des Calciumantagonisten) neben der teilweise Sympathikusaktivierung (Reflex-Tachykardien) auch die negative Inotropie dieser Substanzen unvorteilhaft sein. Da keine neuen Studienergebnisse zu dieser Indikation vorliegen, darf weiterhin davon ausgegangen werden, dass in dieser Patientengruppe Calciumantagonisten keine Indikation haben. Vor allem Untersuchungen mit Diltiazem aber auch Nifedipin haben gezeigt, dass Herzinfarkt-Patienten mit Herzinsuffizienz nicht von einer Calciumkanalblockade profitieren, sondern im Gegenteil wahrscheinlich eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen (20, 70). Entsprechend ist bei Patienten mit transmuralen Myokardinfarkt von der Verwendung von Calciumantagonisten vom Diltiazem-Typ bzw. der Dihydropyridine der ersten Generation abzuraten (77). Aufgrund der Datenlage ist die routinemäßige Verordnung von Calciumkanalantagonisten zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit nicht zu empfehlen und wird in Jena nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt.

5.5.7. CSE-Hemmer

Während bei allen anderen Substanzgruppen die Applikation in Jena genauso hoch, zum Teil sogar höher als im Gesamtkollektiv war, kamen CSE-Hemmer deutlich weniger zum Einsatz (20,3% vs. 35,3%, $p < 0,005$).

Obwohl die Atherosklerose bekanntermaßen ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt und nur ca. 50% der koronaren Ereignisse durch die drei etablierten Risikofaktoren Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie erklärbar sind, stellt die Beeinflussung dieser Faktoren eine effiziente Maßnahme zur Reduktion des Myokardinfarktes dar (47). Nikotinabstinenz über einen Zeitraum von fünf Jahren reduziert die Häufigkeit eines Myokardinfarktes um ca. 50% (54). Eine Senkung des diastolischen Blutdrucks um 5–6 mmHg über fünf Jahre reduziert das koronare Risiko um 14% (11). Vor allem der Effekt einer drastischen Senkung des LDL-Cholesterins konnte in den vergangenen Jahren in mehreren Studien eindeutig dokumentiert werden (81, 83, 93). Die Ergebnisse dieser Studien (Senkung koronarer Ereignisse in der 4S-Studie mit Simvastatin um 34%, in der

CARE-Studie mit Pravastatin um 24% und in der WOSCOPS um 29%) sind auf Bevölkerungsebene noch längst nicht umgesetzt, wie eine kürzlich durchgeführte, groß angelegte Umfrage in mehreren europäischen Ländern ergab (17).

Die erste große Sekundärpräventionsstudie mit einem Statin war die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie; [83]), in die 4.444 Patienten mit Angina oder abgelaufenem Herzinfarkt mit einem Gesamtcholesterin zwischen 212 und 310 mg/dl eingeschlossen wurden. Nach einer Beobachtungsdauer von 5,4 Jahren mit einem Cholesterinzielwert unter 200 mg/dl waren in der Placebogruppe 189 Todesfälle aufgetreten, in der Simvastatingruppe aber nur 111, dies entspricht einer hochsignifikanten 30%igen relativen Risikoreduktion ($p=0,003$). Andere sekundäre Studienendpunkte wie z.B. die Inzidenz von Herzinfarkten oder Herzinfarkten plus Todesfälle waren ebenfalls hochsignifikant reduziert. Darüber hinaus war auch die Notwendigkeit zur PTCA oder koronaren Bypasschirurgie in der mit Simvastatin behandelten Gruppe um 34% reduziert.

Die Vorteile der Lipidsenkung beschränken sich dabei nicht auf die Patienten mit dem höchsten Gesamtcholesterinwert, vielmehr hatten auch die Patienten in der niedrigsten Quartile der LDL-Konzentrationsverteilung eine hochsignifikante Ereignisreduktion. Dies ist für die tägliche Praxis der Sekundärprävention besonders relevant, da ein erheblicher Anteil der Infarkt-Patienten nur mäßig erhöhte LDL-Spiegel hat.

Aus den Erhebungen des MIR geht nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt die Applikation von CSE-Hemmern erfolgte. Obwohl keine eindeutigen Studien über einen bestimmten Applikationszeitpunkt existieren, bestehen Empfehlungen der L-CAD-Studie über eine frühzeitige, das heißt eine unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt einzusetzende medikamentöse Cholesterinsenkung, wobei bei jeder Aufnahme eines Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein Lipidstatus erhoben werden sollte (5). Sind die LDL-Cholesterinwerte erhöht (>125 mg/dl), ist eine sofortige diätetische und zumindest, wenn aus der Höhe der Werte zu erwarten, auch unmittelbare medikamentöse Cholesterinsenkung angezeigt, am besten mit einem CSE-Hemmer. Ist bei akutem Herzinfarkt das Zeitfenster von maximal 24 Stunden für eine verlässliche Cholesterinbestimmung überschritten (75) und die Cholesterinwerte liegen im Normbereich, ist eine engmaschige Kontrolle mindestens über die nächsten 3 Monate unerlässlich, um ein Überschreiten der Interventionsgrenze nicht zu übersehen. Nach der augenblicklichen Datenlage sollte das Ziel der Behandlung sein, das LDL-Cholesterin sicher unter 125 mg/dl zu senken (80). Im MIR wurden die Serumlipide nicht dokumentiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass weitere aktuelle Registerdaten über die CSE-Hemmer-Verordnung mit Dokumentation der Serumlipide im hospitalen Verlauf notwendig sind.

Zusammenfassend ergibt sich für Jena hinsichtlich der Therapie mit CSE-Hemmern ein zügigerer und entsprechend höherer Einsatz, da inzwischen Beobachtungen über acht Jahre vorliegen, die einen anhaltenden Benefit bezüglich der Prognoseverbesserung zeigten (4S-Studie). Diabetiker sollen besonders profitieren (83).

Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Senges et al. (88) zeigen, dass gerade die Optimierung der sekundärpräventiven medikamentösen Therapie von Patienten bei ihrer Krankenhausentlassung ein wichtiges Thema des Qualitätsmanagements in den Krankenhäusern ist und sich durch regelmäßige Überprüfungen dieser Therapie wesentliche Verbesserungen erzielen lassen.

5.5.8. Pforte-Zeiten für die Begleitmedikation

Bei den Begleitmedikationen sind in Jena insgesamt kürzere „Pforte-Zeiten“ registriert worden. In der derzeitigen Literatur gibt es keine eindeutigen Daten zum direkten Vergleich von „Pforte-Zeiten“ bei den bisher geführten Herzinfarkt-Registern.

Die „Pforte-ASS-Zeit“ betrug in Jena 15 Minuten und im Gesamtkollektiv 30 Minuten. ASS wird seit der ISIS-2-Studie 1988 in der Initialphase des akuten Herzinfarktes als Standardtherapie angesehen. Dabei wurde bei Patienten, bei denen 160 mg ASS per os in den ersten 2 Stunden des Infarktes verabreicht wurde eine 16%ige Reduktion ($p=0,008$) an kardiovaskulären Todesfällen im Vergleich zur Gabe nach 5-12 Stunden festgestellt (40). Demnach sind die kürzeren „Pforte-ASS-Zeiten“ in Jena positiv zu bewerten.

Aus den uns durch MIR vorliegenden Erhebungen geht für Jena eine kürzere „Pforte- β -Rezeptorblocker-Zeit hervor (315 Minuten vs. 360 Minuten). Diese Tatsache kann als äußerst positiv eingeschätzt werden, wobei es noch zu einer weiteren Verkürzung der „Pforte-Zeit“ in Jena kommen kann. Die sofortige Gabe von Metoprolol in der TIMI-IIB-Studie führte gegenüber der oralen Gabe von Metoprolol ab dem 6. Tag nach Infarkt zu einer signifikanten Reduktion der Reinfarktrate und des Auftretens einer erneuten Angina pectoris (73). Besonders günstig erscheint die β -Rezeptorblocker-Wirkung dann, wenn die Gabe innerhalb der 2 Stunden Frist nach Infarktschmerzbeginn eingehalten werden kann (118). Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass eine frühzeitige Gabe positive Effekte auf den akuten Herzinfarkt hat (97). β -Rezeptorblocker wirken dem Entstehen von Kammerflimmern entgegen und verhindern die Kammerruptur nach Thrombolysetherapie, senken den Sauerstoffbedarf und hemmen den adrenergen Antrieb, eine der wichtigsten Ursachen für die Frühmortalität nach akutem Herzinfarkt. Die Stress-Situation führt zu vermehrter Ausschüttung von Katecholaminen mit folgender Tachykardie und

Blutdruckerhöhung und schädigt damit das infarktkrankes Herz zusätzlich. Bei frühzeitigem β -Rezeptorblocker-Einsatz ließ sich durch Senkung der Herzfrequenz um 15 Schläge pro Minute die Infarktgröße um 25-30% reduzieren (50). In dieser Hinsicht zeigt sich die deutlich früher einsetzende β -Rezeptorblocker-Therapie in Jena vorteilhafter gegenüber Kliniken, die nur zögerlich diese in der Frühphase einsetzen.

Für Jena war eine deutlich kürzere „Pforte-ACE-Hemmer-Zeit“ zu erkennen. Sie betrug im Gesamtkollektiv 930 Minuten und in Jena 716 Minuten. Besonders Infarkt-Patienten mit Vorderwandinfarkt oder mit klinisch oder anhand der erniedrigten Auswurfraction erkennbarer höhergradiger Pumpfunktionseinschränkung profitieren von einer ACE-Hemmer-Therapie, die oral innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarktbeginn initiiert wird, im Idealfall nach Abschluss der intravenösen Thrombolysetherapie, mit stabilem Blutdruck und ohne Hypovolämie (4, 41, 86, 100, 110). Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass das regionale Renin-Angiotensin-System innerhalb weniger Stunden nach Infarkt seine maximale Aktivität erreicht. Damit sind alle Prozesse, die durch Angiotensin ausgelöst werden, wie z.B. der Wachstumsprozess der Herzmuskelzellen und die Proliferation des Bindegewebes beschleunigt. Der frühe Einsatz verlangsamt den Prozess und reduziert damit die progressive Dilatation des Herzmuskels (122).

5.5.9. Therapieabbrüche

Thrombolyse:

Bei der hospitalen Thrombolyse sind in Jena keine Komplikationen aufgetreten und folglich auch keine Therapieabbrüche registriert worden. Im Gesamtkollektiv wurde die hospitalen Thrombolyse zu einem geringen Anteil von 2,1% abgebrochen. In Jena wurde die Thrombolyse deutlich weniger als rekanalisierende Therapie angewendet. Dies hat eventuell zu niedrigen Therapieabbruchzahlen geführt. Andererseits waren durch eine strenge Indikationsstellung zur Thrombolysetherapie (hohes Alter, lange Prähospitalzeit) in Jena niedrige Therapieabbrüche zu erwarten.

Hinzu kommt, dass in Jena seit mindestens 20 Jahren große Erfahrungen mit der Führung der Thrombolysetherapie bestand. Vor dem personellen Führungswechsel wurde in Jena fast ausschließlich, da die apparativen Bedingungen noch nicht ausreichend waren, die Thrombolysebehandlung des akuten Herzinfarktes durchgeführt.

PTCA:

Trotz mehr als 3mal so vieler Akut-PTCA-Fälle in Jena unterschied sich der Anteil der Therapieabbrüche nicht signifikant. Das spricht für eine hohe Qualität im

Herzkatheterlabor und eine strenge Indikationsstellung. Bei der Gegenüberstellung von PTCA und hospitaler Thrombolyse zeigte sich, dass im Gesamtkollektiv bei der hospitalen Thrombolyse ein höherer Anteil an Kontraindikationen, Komplikationen und Therapieabbrüchen erfasste wurde (Tabelle 6).

ASS, β -Rezeptorblocker und ACE-Hemmer:

Die Abbrüche in der Akuttherapie mit ASS und β -Rezeptorblockern ergab für Jena im Vergleich zum Gesamtkollektiv nur geringe Unterschiede. Bei den ACE-Hemmern war der Therapieabbruch in Jena mehr als doppelt so hoch ($p=0,004$). Der häufigste Grund war die Hypotonie.

Tabelle 6 zeigt die Komplikationen und Therapieabbrüche der im MIR behandelten Patienten. In der adjuvanten Therapie wurde ASS am häufigsten gegeben; es hatte den geringsten Anteil an Kontraindikationen und musste nur bei 2,8% abgesetzt werden. β -Rezeptorblocker und ACE-Hemmer wurden in gleicher Häufigkeit appliziert. Die β -Rezeptorblocker-Therapie im Gesamtkollektiv hatte mit über 23% den höchsten Anteil an Kontraindikationen und führte im Vergleich zum ACE-Hemmer doppelt so häufig zu einem Therapieabbruch.

Ein direkter Vergleich der Therapieabbrüche in der adjuvanten Therapie des akuten Herzinfarktes mit internationalen Daten ist mit der derzeitigen Literaturlage nicht möglich. Es kann bezüglich des ACE-Hemmer-Einsatzes und der Höhe des Therapieabbruches die GISSI-3-Studie herangezogen werden, die die befürchtete Gefährlichkeit der Hypotonie widerlegte. Im Sinne der Qualitätssicherung in der Herzinfarkt-Therapie ist es unbedingt notwendig, auch die Gründe eines Therapieabbruches zu dokumentieren. Hierdurch ergeben sich Möglichkeiten, den eigenen aktuellen Stand im Einsatz der maximalen Myokardinfarkt-Therapie mit internationalen Daten zu vergleichen und zu beurteilen sowie eventuelle Schwächen zu erkennen. Rückschlüsse in Bezug auf inadäquate Medikamentendosis oder Einsatz bestimmter Substanzen innerhalb einer Substanzgruppe können dadurch näher eruiert werden.

5.6. Komplikationen

5.6.1. Komplikationen in der Frühphase

Die anschließend an die Akuttherapie aufgetretenen Komplikationen beeinflussten das weitere Procedere des Klinikaufenthaltes. Wir stellen hier die auffälligen und medizinisch relevanten Komplikationen in ihrer Wertigkeit für Jena und Gesamtkollektiv gegenüber.

Nach begonnener Akuttherapie trat in Jena zu 26,3% und im Gesamtkollektiv zu 9,8% eine Hypotonie auf ($p < 0,005$). Als eine denkbare Erklärung für diese Differenz könnte man den früheren und höheren Einsatz der ACE-Hemmer, β -Rezeptorblocker und Calciumantagonisten verantwortlich machen. Das kommt auch durch den in Jena höheren Therapieabbruch bei den ACE-Hemmern wegen Hypotonie zum Ausdruck. Die Bradykardie zählte zu den häufig aufgetretenen Komplikationen in Jena (Jena 9,4% vs. Gesamtkollektiv 5,2%; $p = 0,019$). Die gleiche Annahme wie bei der Hypotonie konnte auch für die Bradykardie geltend gemacht werden, denn als Therapieabbruchkriterium bei den β -Rezeptorblockern stand in Jena vorrangig die Bradykardie.

In Jena erlitt jeder zehnte Patient nach Therapiebeginn einen kardiogenen Schock, im Gesamtkollektiv jeder zwanzigste Patienten (Jena 11,3% vs. Gesamtkollektiv 5,7%; $p = 0,002$). Mit dieser Dokumentationsform war es nicht möglich, diesen Zusammenhang näher zu beschreiben. Für eine bessere Auswertbarkeit könnten z.B. die Schwere und der Verlauf des kardiogenen Schocks erfasst werden. Es lagen uns lediglich die prozentualen und absoluten Häufigkeiten dieser Komplikation vor. Als mögliche Ursachen gelten die Schwere des Myokardinfarktes, die Herzinsuffizienz oder iatrogene Ursachen (Medikamente: β -Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, Calciumantagonisten). Entsprechend einer Untersuchung von Goldberg (25) tritt im Mittel bei 7,1% der Myokardinfarkte ein kardiogener Schock auf. Aus der GUSTO-1-Studie, in der 2.972 Patienten mit kardiogenem Schock eingeschlossen wurden, ergibt sich, dass nur 11% der Patienten einen kardiogenen Schock bei Aufnahme boten, dass aber 89% der Patienten den kardiogenen Schock in den folgenden Stunden nach der stationären Aufnahme entwickelten (37).

Eine transfusionsbedürftige Blutung trat in Jena ungefähr 3mal häufiger auf (2,5% vs. 0,7%; $p = 0,005$). Die Ursache dieser Blutungen konnte auf den Erhebungsbögen nicht festgehalten und somit auch nicht differenziert werden, ob sie heparin- oder thrombolysebedingt war. Hieraus folgt die Forderung, dass im Rahmen der Qualitätssicherung eine detailliertere Dokumentation erfolgen muss.

Für schwere Nierenfunktionsstörungen ergaben sich in Jena ebenfalls signifikant höhere Werte (6,3% vs. 1,9%, $p < 0,005$). In diesem Zusammenhang ist besonders darauf hinzuweisen, dass neben dem kardiogenen Schock die Niereninsuffizienz ein Prädiktor für eine erhöhte intrahospitale Mortalität darstellt (116).

Für die Herzinsuffizienz galt sowohl für Jena als auch für das Gesamtkollektiv, dass bei fast jedem zehnten akuten Herzinfarkt als Komplikation eine Herzinsuffizienz auftrat (10,6% vs. 9,1%, n.s.). Für Jena ist das positiv einzuschätzen, da man auf Grund anderer Faktoren (Komplikationen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiogener Schock, Alter

der Erkrankten, spätere Einlieferungszeit) davon ausgehen kann, dass die Herzinfarkt-Patienten in Jena schwerer krank waren als im Vergleichskollektiv. Günstig zur Verhinderung der Herzinsuffizienz haben sich möglicherweise die höhere Anzahl der Akut-PTCA und die hohe β -Rezeptorblocker-Therapie ausgewirkt. Wäre auch zusätzlich eine höhere Thrombolyserate erfolgt, hätte man vermutlich die Herzinsuffizienz-Erkrankung als Folge des Herzinfarktes noch weiter dezimieren können.

5.6.2. Intrahospitale Komplikationen (>48 Stunden)

In unserer Analyse zeigte sich für Jena nach 48 Stunden Klinikaufnahme ein niedrigerer Patientenanteil ohne intrahospitale Komplikationen (45,2% vs. 55,2%, $p<0,05$).

Bei den intrahospitalen Komplikationen wiesen unsere Erhebungen für Jena bei der „Gesamtanimation“ (10% vs. 5,8%; $p<0,05$), der „Reanimation unter 48 Stunden“ (8,2% vs. 3,8%; $p<0,01$) und bei der „schweren Niereninsuffizienz“ (7,5% vs. 2%; $p<0,005$) signifikante Überrepräsentation auf. Schwere Nierenfunktionsstörungen waren im intrahospitalen Verlauf insgesamt fast 4-mal so häufig vorgekommen als im Gesamtkollektiv ($p<0,005$). Die Abbildung 4 gibt die Bedeutung der Nierenfunktionsstörung als starker Prädiktor einer hohen intrahospitalen Mortalität wieder. Eine weitere wichtige Prognosebedeutung stellt das Auftreten einer Postinfarktangina, das heißt eine frühzeitig nach akutem Herzinfarkt auftretende Angina pectoris, dar (24). Das zeigten Ergebnisse aus der großen Myokardinfarktstudie GISSI-3. Hier wurde bei einem Unterkollektiv eine prospektive Untersuchung zur Bedeutung einer frühen Postinfarktangina auf den weiteren Krankheitsverlauf durchgeführt. Die Patienten befanden sich in kleineren Kliniken ohne Vaskularisierungsmöglichkeit. Von den insgesamt 2.363 Patienten dieser Studie mit akutem Herzinfarkt erlitten 332 (14%) während ihres stationären Aufenthaltes eine Angina pectoris. Sie wurde häufiger bei Frauen und älteren Patienten (>70 Jahre) sowie bei anamnestischen Herzinfarkten und bei Patienten, die vor dem derzeitigen Infarkt bereits Angina pectoris-Anfälle hatten, beobachtet. Bei Patienten mit früher Postinfarktangina trat ein Reinfarkt dreimal häufiger auf (6,6% vs. 2%; $p<0,001$); die Mortalitätsrate war allerdings nicht erhöht (6,9% vs. 4,8%; $p>0,05$).

Dramatischer stellten sich die Ergebnisse über einen Zeitraum von 6 Monaten dar. Die Reinfarktrate blieb ähnlich hoch (12,4% vs. 5%; $p<0,001$), das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Postinfarktangina nahm signifikant zu (13,6% vs. 7,6%; $p<0,001$).

Diese Ergebnisse lassen das Fazit zu, dass eine frühzeitig nach akutem Herzinfarkt auftretende Angina pectoris den stationären Krankheitsverlauf verschlechtert und einen

unabhängigen Risikofaktor hinsichtlich Reinfarkt und Mortalität für die darauffolgenden 6 Monate darstellt. Die MIR-Daten zeigten bezüglich der Postinfarktangina keine großen Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und Jena (18,9%;vs. 15,9%, n.s.).

Eine nach 48 Stunden Klinikaufenthalt aufgetretene Herzinsuffizienz wurde in Jena zu 52,9% der Fälle NYHA IV klassifiziert, im Gesamtkollektiv zu 37,6% (n.s.)

Die 1-Jahres-Letalität beträgt bei Herzinsuffizienz NYHA I-III 9-17%, bei NYHA IV 36% (9, 100). Hier muss beachtet werden, dass die Angaben nach NYHA-Kriterien in den einzelnen Kliniken differieren kann, da die Beurteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz durch verschiedene Ärzte subjektiv bewertet wird und aus diesem Grund eine uneinheitliche Verteilung in den Schweregraden sich ergeben kann. Zudem waren Zwischenstadien wie z.B. die Angabe „NYHA II-III“ auf den Erhebungsbögen nicht erfassbar. Außerdem ist die Einteilung nach NYHA zum Teil von den anamnestischen Aussagen des Patienten abhängig.

Die Erhebung der Reanimationsfälle in Jena zeigte, dass fast doppelt so häufig reanimiert werden musste als im Gesamtkollektiv ($p < 0,05$). Ein Zusammenhang mit einem signifikant höheren Anteil an kardiogenem Schock war naheliegend. Von den reanimierten Patienten verstarben im Gesamtkollektiv 56,8%, in Jena 52,9% (n.s.). Der Anteil an „Reanimationen innerhalb 48 Stunden“ war in Jena mehr als doppelt so hoch ($p = 0,001$). Der Anteil an „Reanimationen nach 48 Stunden“ unterschied sich nicht signifikant. Diese Werte sind für Jena positiv einzuschätzen, denn trotz höherer Reanimationsfälle ist die Mortalität in dieser Gruppe genauso hoch wie im Gesamtkollektiv.

Die Ursachen häufiger Komplikationen in Jena können durch die längere Prähospitalzeit, das höhere Alter und zusätzliche schwere Erkrankungen wie z.B. Hypertonie und Diabetes mellitus erklärt werden.

5.7. Intrahospitale Risikostratifikation

5.7.1. Echokardiographie

Unsere Ergebnisse zeigten, dass in Jena mehr Patienten echokardiographiert wurden als im Vergleichskollektiv (90,3% vs. 82,7%; $p = 0,016$). Das ist als äußerst positiv einzuschätzen, denn der diagnostische Nutzen der transthorakalen Echokardiographie ist bei Patienten mit Herzinfarkt groß (56, 68), insbesondere bei der Beurteilung der ventrikulären Funktion und ejektions Fraktion, der Ergussflüssigkeit, des Ventrikelseptumdefektes sowie der intracavitären Thromben und der Mitralsuffizienz infolge Papillarmuskeldysfunktion/-

ruptur. Eine Vergleichsmöglichkeit unserer Daten mit denen aus früheren Herzinfarkt-Registern ist nicht gegeben.

Die Echokardiographie zählte im MIR zu den sehr häufig herangezogenen Diagnostikmaßnahmen, welche schnell durchführbar, aussagekräftig und preiswert ist. Sie stellt eine weit verbreitete, etablierte, nicht invasive Untersuchungsmethode dar, bei der eine Fülle morphologischer und funktioneller Informationen gewonnen werden (siehe oben). Da direkte klinische Konsequenzen aus den Untersuchungsergebnissen abgeleitet werden können, ist ein hoher qualitativer Standard für die Untersuchung und für die Befunddokumentation wichtig. Die Qualität der Untersuchung hängt vom Ausbildungsstand und der Sorgfalt des Untersuchers, aber auch von der Untersuchbarkeit des Patienten und der technischen Ausstattung ab. Besonders die qualitativen Ansprüche an die Befunddokumentation erfordern eine Standardisierung der zu erhebenden Parameter und eine einheitliche Form der digitalen Speicherung. Eine solche Dokumentationsstruktur wurde von Voelker et al. realisiert (112). Sie ist für den verlustfreien Informationsaustausch zwischen unterschiedlichen echokardiographischen Untersuchern aber auch für eine optimale interdisziplinäre Kommunikation (z.B. Kardiologe und Kardiochirurg) von entscheidender Bedeutung. Die Arbeit von Voelker et al. stellen die Grundlage für eine zukünftige elektronische Befundkommunikation dar, die für die Qualitätssicherung in der Echokardiographie von entscheidender Bedeutung ist (112).

5.7.2. Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG hat als nicht invasive Methode nicht nur große diagnostische Bedeutung, sondern erlaubt auch Aussagen zur Prognose (62). Ein Belastungs-EKG wurde in Jena bei 30,1% und im Gesamtkollektiv bei 32,7% der Patienten durchgeführt (n.s.). Sowohl in Jena als auch im Gesamtkollektiv wurde beim Belastungs-EKG eine submaximale Belastung bis zu 75 Watt (Median) durchgeführt. Auffällig war, dass eine Angina pectoris in Jena während des Belastungs-EKGs nicht registriert wurde. Im Gegensatz dazu trat eine Angina pectoris im Gesamtkollektiv bei 19,1% der Patienten auf ($p < 0,005$). Auf der anderen Seite war der Anteil „neue Zunahme der ST-Strecken-Senkung“ (unter Belastung) fast doppelt so hoch (40,5% vs. 21,3%, $p = 0,003$).

Eine Belastung der Patienten mittels Fahrradergometrie in halbsitzender Tätigkeit erfolgte in Jena 10-14 Tage nach Klinikaufnahme. Entsprechend den Empfehlungen des American College of Cardiology und der American Heart Association (3) ist eine submaximale Belastung vor Entlassung zwischen dem 4. und 7. Tag sinnvoll, um Entscheidungen für die weitere Behandlung und die Belastungsgrenzen im Alltag besser ausloten zu können. Für

Jena betrug die durchschnittliche Liegedauer bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt 21 Tage. Somit wurden diese Patienten nach den internationalen Empfehlungen (1997) zu spät belastet. Jedoch ist bis jetzt klinisch noch nicht gesichert, welchen Einfluss der Belastungszeitpunkt auf die Prognosestellung des akuten Herzinfarktes hat. Weld et al. (117) fanden bei Postinfarkt-Patienten, die sie wenige Tage nach Herzinfarkt mittels EKG auf niedriger Belastungsstufe über 6 Minuten untersuchten, dass die hierbei auftretenden ST-Strecken-Senkungen keine wesentlich prognostische Bedeutung für die folgenden 12 Monate hatten. Demgegenüber beobachteten sie aber eine signifikant höhere Einjahressterblichkeit bei jenen, die seltene oder gehäufte, multifforme oder gepaarte ventrikuläre Extrasystolen unter Ergometerbelastung entwickelten. Die Übersterblichkeit war unabhängig von anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren. Eine stärkere prognostische Bedeutung als die ventrikulären Arrhythmien hatte in dieser Studie lediglich der vorzeitige Abbruch des Belastungs-EKGs. Vergleichbare Ergebnisse zeigten andere prospektive Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung des Belastungs-EKGs bei Postinfarkt-Patienten (53, 82, 106). In diesem Zusammenhang lässt die Dokumentationsstruktur im MIR keine Vergleichsmöglichkeit mit den genannten Studien zu.

5.8. Determinanten der intrahospitalen Mortalität

Die Gesamtmortalität im MIR beträgt 15,4% und liegt damit deutlich unter den Werten vorausgegangener Erhebungen. Die Mortalität randomisierter Studien ist deutlich niedriger als Folge der Patientenselektion (45). Die Parameter, die zu einer Erhöhung der intrahospitalen Mortalität führen, sind bekannt (kardiogener Schock, Alter >70 Jahre, begleitende Niereninsuffizienz, eindeutiges EKG, weibliches Geschlecht, Vorderwandinfarkt, Reinfarkt und Prähospitalzeit >3 Stunden) und werden auch im MIR bestätigt. Ähnliche Ergebnisse erbrachte in den USA die 1998 erschienene Publikation von Barron et al. (6).

Im MIR ist jeder Therapiebaustein der optimierten Infarkt-Therapie mit einer Senkung der intrahospitalen Mortalität assoziiert. Die multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die intrahospitalen Mortalität zeigt ferner, dass die Behandlung in einer kardiologischen Fachabteilung mit einer niedrigeren intrahospitalen Mortalität assoziiert ist (kardiologische Fachabteilung 13,8% vs. Krankenhaus der Regelversorgung 16,1%, $p < 0,001$). Zu den erkennbaren Gründen gehört neben einer höheren Anzahl an diagnostischen Erst-EKGs vor allem ein höherer Anteil an durchgeführter Reperfusionstherapie an den Krankenhäusern

mit kardiologischen Fachabteilungen. In der Literatur werden ähnliche Beobachtungen beschrieben und mit den speziellen Kenntnissen und Erfahrungen von Kardiologen in der Behandlung von koronarkranken Patienten sowie dem häufigeren Gebrauch der invasiven Diagnostik und Therapie begründet (10,42).

5.9. Gesamtmortalität

Die Mortalität (sowohl Früh- als auch Spätmortalität) lag für Jena über dem Durchschnitt der im MIR beteiligten Kliniken. Die Gesamtmortalität im Gesamtkollektiv war mit 15,4% signifikant niedriger als in Jena mit 24,7% ($p < 0,003$). Der Anteil an der Frühmortalität betrug für Jena 11,7%, für das Gesamtkollektiv nur 7% ($p < 0,05$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch in der Spätmortalität: Jena 12,9% vs. Gesamtkollektiv 8,4%; $p < 0,05$.

Die aus unseren Ergebnissen hervorgehende längere Prähospitalzeit, höhere Komplikationen und Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), höherer Anteil an kardiogenem Schock sowie höheres Alter könnten unter anderem die schlechtere Prognose für Jena erklären. Im Folgenden werden diese Aspekte näher besprochen.

Ein weiterer Grund könnte durch Unterschiede in der Akuttherapie des Herzinfarktes erklärt werden, jedoch entsprach die medikamentöse Behandlung in Jena weitestgehend dem internationalen Stand bis auf eine niedrigere Thrombolysetherapie und höherem Einsatz von Calciumantagonisten. Die niedrige Thrombolysetherapie erklärten wir uns durch den überlegenen Akut-Erfolg bei der PTCA bezüglich der Wiedereröffnungsphase des Koronargefäßes (siehe 5.4.2.). Untersuchungen mit Diltiazem aber auch Nifedipin haben gezeigt, dass Herzinfarkt-Patienten mit Herzinsuffizienz nicht von einer Calciumkanalblockade profitieren, sondern im Gegenteil wahrscheinlich eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen (20, 70). Entsprechend ist bei Patienten mit transmuralem Herzinfarkt von der Verwendung von Calciumantagonisten vom Diltiazem-Typ bzw. der Dihydropyridine der ersten Generation abzuraten (77).

Außerdem kann von einer „Qualität“ des Patientenguts in Jena ausgegangen werden, welche sich deutlich im höheren Durchschnittsalter und in den Begleiterkrankungen widerspiegelt und damit als schlechter oder kränker eingeschätzt werden muss als in der Vergleichsgruppe. Hier zeigte sich, dass im Gesamtkollektiv 77,7% und in Jena 92,4% der Patienten mit Begleiterkrankungen eingeliefert wurden ($p < 0,005$). Die arterielle

Hypertonie und der Diabetes mellitus standen an erster Stelle der Begleiterkrankungen. Vor allem die arterielle Hypertonie war in Jena signifikant höher ($p < 0,005$).

Von der biometrischen Leitung des MIR wurden Determinanten der intrahospitalen Mortalität herausgearbeitet, die bereits unter 5.8. behandelt sind. Die Abbildung 4 zeigt die mittels multipler logistischer Regression ermittelten odds ratios verschiedener Parameter in Bezug auf die intrahospitalen Mortalität im MIR. Eine Senkung der intrahospitalen Mortalität ist abhängig von der rekanalisierenden Therapie (odds ratio 0,7; 95%-KI: 0,5–0,8) und ist assoziiert mit einer Prähospitalzeit unter 3 Stunden (odds ratio 0,8; 95%-KI: 0,6–1,0), mit der Gabe von ASS (odds ratio 0,6; 95%-KI: 0,5–0,8), der Gabe von β -Rezeptorblockern (odds ratio 0,6; 95%-KI: 0,5–0,7) und ACE-Hemmern (odds ratio 0,5; 95%-KI: 0,4–0,6) sowie mit der Behandlung in einer Universitätsklinik oder kardiologischen Fachabteilung (odds ratio 0,8; 95%-KI: 0,7–0,9). In der Analyse sind diejenigen Patienten nicht mit einbezogen, die mit einer schlechten Prognose aufgenommen wurden und keiner adjuvanten oralen Therapie zugeführt werden konnten. Dies führte möglicherweise zu einer Überschätzung des Effektes der adjuvanten Therapie auf die Senkung der intrahospitalen Mortalität (116).

Das Patientenkollektiv Jenas konnte von einem signifikant höheren Anteil an revaskularisierender Therapie mittels Akut-PTCA profitieren. Die empfohlenen medikamentösen Bausteine der Herzinfarkt-Therapie wurden eingehalten. Zusätzlich erfüllte Jena die Kriterien einer Universitätsklinik mit einer kardiologischen Fachabteilung. Somit bestehen für Jena diese positiven Faktoren zur Senkung der intrahospitalen Mortalität.

Die intrahospitalen Mortalität wird erhöht bei Alter über 70 Jahre (odds ratio 2,9; 95%-KI: 2,5–3,5), weiblichem Geschlecht (odds ratio 1,4; 95%-KI: 1,1–1,6), Prähospitalzeit über 3 Stunden (odds ratio 1,2; 95%-KI: 1,0–1,4), eindeutigem Erst-EKG (odds ratio 2,0; 95%-KI: 1,6–2,5), Vorderwandinfarkt (odds ratio 1,3; 95%-KI: 1,1–1,6), begleitender Niereninsuffizienz (odds ratio 2,4; 95%-KI: 1,6–3,6) und kardiogenem Schock (odds ratio 10,5; 95%-KI: 8,5–13,1) (116). Patienten aus der Klinik für Innere Medizin Jena waren in einigen dieser Determinanten deutlich stärker vertreten. Das mittlere Alter war mit 72 Jahren um 5 Jahre höher als im Gesamtkollektiv. Mehr als die Hälfte der Patienten (54,1%) war älter als 70 Jahre. Der Anteil an Frauen war ebenfalls geringfügig höher (38,5% vs. 35,1%; n.s.).

Das Alter ist nun in fast allen Herzinfarkt-Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhaus- bzw. die 30-Tage-Mortalität erkannt worden (34, 103). Im 60-Minuten-Herzinfarkt-Projekt hatten die über 70-Jährigen eine 6,5fach höhere Wahrscheinlichkeit, in

der Klinik zu versterben als die unter 55-Jährigen (79). In der GUSTO-1-Studie war das Risiko der über 70-Jährigen für die 30-Tage-Sterblichkeit um das 3,9fache erhöht (102). Die gleiche Studie zeigte aber auch, dass im Alter mit einer höheren Inzidenz von koronarer Dreifäßerkrankungen und mit Hauptstammstenosen zu rechnen ist (43% bei Alter >70; 15% bei Alter <50). Diese stellen somit Befunde dar, die ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko beinhalten. Gerade ältere Patienten mit diesen Befunden profitieren am meisten von einer Ballondilatation bzw. Bypassoperation, wie einige Publikationen zeigen konnten (60, 87, 120). Nach Barron und Rustige ist auch bei diesen Patienten der Einsatz der Thrombolyse gerechtfertigt und wird zu selten eingesetzt (6, 79). Als Konsequenz für Jena ergibt sich, trotz des höheren Anteils an älteren Herzinfarkt-Patienten, mehr Patienten (nach Ausschluss von Kontraindikationen) einer Thrombolysetherapie zuzuführen.

Der Anteil an Patienten mit einer Prähospitalzeit über 4 Stunden war in Jena ebenfalls signifikant stärker vertreten (53,2% vs. 42,8%; $p<0,05$). Die Bedeutung einer kurzen Prähospitalzeit und frühen Reperfusionstherapie als günstiger Prädiktor ist unumstritten (61, 65) und wurde bereits unter 5.3. behandelt. Die Reduzierung der Prähospitalzeit stellt für Jena nach Analyse dieser Daten eine wichtige Forderung im Rahmen der Qualitätsverbesserung in der Herzinfarkt-Therapie dar. Eine intensive Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten und eine wirksamere Bevölkerungsaufklärung sind notwendig.

Auch beim Auftreten des kardiogenen Schocks in der Spätphase war Jena stärker vertreten (11,3% vs. 5,7%; $p=0,002$). Entsprechend einer Untersuchung von Goldberg (25) tritt im Mittel bei 7,1% der Herzinfarkte ein kardiogener Schock auf. Die Inzidenz hat sich seit den 70er Jahren nicht verändert. Von einem Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock sind besonders Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Vorderwandinfarkt, ältere Patienten und Männer betroffen (25). Aus der GUSTO-1-Studie, in der 2.972 Patienten mit kardiogenem Schock eingeschlossen wurden, ergibt sich, dass nur 11% der Patienten einen kardiogenen Schock bei Aufnahme boten, dass aber 89% der Patienten den kardiogenen Schock in den folgenden Stunden nach der stationären Aufnahme entwickelten (37). Diese Ergebnisse zeigen, dass häufig ein ausreichendes Zeitfenster zur Verfügung steht, geeignete Therapiemaßnahmen einzuleiten, und dass es sich meist nicht um eine akute Notfallsituation handelt (19). Hieraus resultiert für Jena eine Forderung zur Qualitätsverbesserung.

Das Auftreten einer schweren Nierenfunktionsstörung in Jena war im intrahospitalen Verlauf insgesamt fast 4mal häufiger als im Gesamtkollektiv ($p<0,005$).

Ein weiterer Prädiktor für die intrahospitale Mortalität ist der Vorderwandinfarkt. Er ist jedoch in Jena nicht viel häufiger aufgetreten als im Gesamtkollektiv.

5.10. Daten der Herzinfarkt-Register in Jena von 1982-1990

Die Daten der zur DDR-Zeit geführten Herzinfarkt-Register standen uns für den Vergleich mit den für Jena aktuell erhobenen MIR-Daten zur Verfügung. Den Trendverlauf bezüglich der Mortalität konnten wir über einen Zeitraum von 8 Jahren beurteilen. Dabei zeigte sich, dass von 1982-1990 keine Reduzierung der Mortalität zu verzeichnen war (Tabelle 16). Mit den uns vorliegenden Daten der DDR von 1982-1990 ist es nicht möglich, die damalige Herzinfarkt-Therapie zu beurteilen. Welche Medikamente standardmäßig eingesetzt und in welcher Dosierung sie verabreicht wurden, ist aus der Dokumentationsstruktur nicht zu eruieren. Außerdem war zu der Zeit ein interventionelles Vorgehen nicht möglich, wie es im MIR üblich war.

Wegen der Gebietsreformen nach der Wiedervereinigung Deutschlands erschwert sich der Vergleich der Daten von 1982-1990 mit den aktuellen MIR-Daten. Durch die Gebietsänderungen bestand der Landkreis Jena schon ab Mitte 1994 nicht mehr.

In den Erhebungen der Herzinfarkt-Register von 1982-1990 konnten in Jena bei nahezu allen verstorbenen Herzinfarkt-Patienten Sektionen durchgeführt werden. Die Fragen nach der Kausalität des prähospitalen Herzstillstandes wurden besonders nach der Wiedervereinigung Deutschlands mit dem Wegfall der Sektionspflicht erschwert. Wie unter 5.3.1. schon erwähnt, ist die Autopsie von Patienten, die plötzlich und unerwartet verstarben, der einzige Zugang zur Beantwortung der Fragen zur Kausalität des prähospitalen Herzstillstandes, denn bei lediglich 50% der Fälle ist eine koronare Herzkrankheit bekannt (38).

Zusammenfassend ergibt sich keine Möglichkeit, die Daten der früheren Herzinfarkt-Register mit den aktuellen MIR-Daten zu vergleichen. Dabei spielen die verschiedene Dokumentationsstruktur, die Abschaffung der Sektionspflicht und die zu dem Zeitpunkt noch nicht im Einsatz erforschten Therapiebausteine eine Rolle. Besonders die Möglichkeit der interventionellen Therapie und der Einsatz von Thrombolytika war für den Vergleich der früheren Herzinfarkt-Register mit den aktuellen Erhebungen nicht gegeben.

6. Schlussfolgerungen

Durch eine Reihe von Herzinfarkt-Registern konnten im Rahmen der Qualitätssicherung wichtige Erkenntnisse in der Standardisierung und Optimierung der Herzinfarkt-Therapie erreicht werden. Aufgrund der verbesserten und erweiterten Therapiemöglichkeiten und zur Vergleichbarkeit von Daten zwischen den Kliniken ist das Myokardinfarkt Register (MIR) im Rahmen der Qualitätskontrolle eingeführt worden. Es ist ein multizentrisches und prospektives Register von konsekutiv eingeschlossenen, unselektierten Herzinfarkt-Patienten. Ziel des MIR ist eine Dokumentation der Entscheidungs- und Versorgungspraxis einer optimierten Therapie. Von 12/96-3/98 wurden bundesweit 14.598 Herzinfarkt-Patienten in 217 Kliniken eingeschlossen, davon 68 aus den neuen Bundesländern, darunter auch die Universitätsklinik Jena. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der am MIR beteiligten Kliniken mit denen in Jena verglichen.

In Jena wurde eine höhere *Gesamtmortalität* ermittelt (24,7% vs. 15,4%, $p < 0,005$). Außerdem wurde eine höhere Mortalität für diejenigen Patienten verzeichnet, bei denen in Jena keine rekanalisierende Therapie erfolgte (38,8% vs. 18,2%, $p < 0,001$). Wir begründen dies mit dem höheren Alter, aber auch mit dem „kränkeren“ Patientengut, bei dem die hospitalen Thrombolyse zurückhaltend eingesetzt wurde, obwohl Studien belegen, dass insbesondere bei älteren Patienten die Thrombolyse häufiger eingesetzt werden sollte. Im Gegensatz dazu war der PTCA-Einsatz in Jena höher (25% vs. 9,9%, $p < 0,005$). In dieser Gruppe war die Mortalität niedriger als im Gesamtkollektiv (2,4% vs. 6%, n.s.). Die höhere PTCA-Rate ist auf den durch Ende 1997 in Jena stattgefundenen Personalwechsel und die Einführung eines 24-Stunden-Bereitschaftsdienstes im Herzkatheterlabor möglich geworden.

Ferner musste eine längere *Prähospitalzeit* in Jena festgestellt werden (268 min. vs. 195 min.). Das könnte die Ursache für die niedrigere Thrombolyse-Rate in Jena sein. Es muss eine drastische Senkung der Prähospitalzeit durch eine konsequente Bevölkerungsaufklärung erzielt werden.

Bezüglich der „*Pforte-Zeiten*“ wurde gefunden, dass sowohl die „Pforte-Lyse-“ (60 min. vs. 30 min.) als auch die „Pforte-PTCA-Zeit“ (183 min. vs. 90 min.) in Jena zu lang waren. Eine Verkürzung der „Pforte-Zeiten“ für die rekanalisierende Therapie ist in Jena unbedingt notwendig und erfordert eine Optimierung des klinikinternen Ablaufs.

Die *adjuvante Therapie des Herzinfarktes* zeigte im Vergleich der MIR-Daten mit vorangegangenen Registern eine Steigerung im β -Rezeptorblocker- und ACE-Hemmer-Einsatz. In diesem Rahmen ist der vorbildlich höhere Einsatz in Jena hervorzuheben.

Es ist unbedingt daran zu arbeiten, dass z.B. die ACE-Hemmer „dauerhaft“ und in möglichst hoher Dosis (auch zusätzlich zu β -Rezeptorblockern) deutschlandweit zu applizieren. Das bedeutet eine enge Zusammenarbeit von Klinik und Hausärzten. Für Jena wurde ein zu hoher Calciumantagonisten-Einsatz ermittelt (15,2% vs. 6,1%, $p<0,005$). Aufgrund der Datenlage ist jedoch die routinemäßige Verordnung beim akuten Myokardinfarkt nicht zu empfehlen und wird in Jena nach Beendigung des MIR-Projektes nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. CSE-Hemmer wurden in Jena zu wenig verabreicht (20,3% vs. 35,3%, $p<0,005$). Für Jena ergibt sich diesbezüglich ein zügigerer und höherer CSE-Hemmer-Einsatz, denn es liegen in der Zwischenzeit Beobachtungen vor, die anhaltenden Benefit bezüglich der Prognoseverbesserung zeigten (4S-Studie).

Bei den *Begleiterkrankungen* wurde in Jena die arterielle Hypertonie (61,8% vs. 41,3%, $p<0,005$) und der Diabetes mellitus (31,2% vs. 25,2%, n.s.) besonders häufig gefunden. Die arterielle Hypertonie ist mit mehr als 70% der Fälle für eine KHK ätiologisch verantwortlich, sodass die Primär- und Sekundärprävention die Erkennung der Hypertonie und dessen medikamentöse Einstellung schwerpunktmäßig fordert. Hier haben Hausärzte eine wichtige Rolle bei der Behandlung aber auch der Aufklärung über die Folgen dieser Krankheit.

Komplikationen im Verlauf der Erkrankung des Herzinfarktes kamen in Jena in Form von kardiogenem Schock (11,3% vs. 5,7%, $p=0,002$), Hypotonie (26,3% vs. 9,8%, $p<0,005$), Reanimation (10% vs. 5,9%, $p<0,005$) und schwerer Niereninsuffizienz (7,5% vs. 2%, $p<0,005$) häufiger vor. Damit war das Krankengut in Jena mit großer Wahrscheinlichkeit kränker als im Vergleichskollektiv.

Bei den *Therapieabbrüchen* zeigten sich signifikante Unterschiede bei den ACE-Hemmern und den Calciumantagonisten. In Jena wurden ACE-Hemmer in der Früh- und. Spätphase wegen Hypotonie häufiger abgesetzt (11,8% vs. 5,2% bzw. 20,5% vs. 7,1%, $p<0,004$), Calciumantagonisten wurden in der Spätphase häufiger abgesetzt (5,5% vs. 2,4%, $p<0,05$).

Die Herzinfarkt-Register Jenas von 1982-1990, die uns zur Verfügung standen, boten wegen unterschiedlicher Dokumentationsstrukturen und Erfassungskriterien keine Vergleichsmöglichkeiten mit den MIR-Daten. Die zur Diagnosesicherung vorteilhafte Sektions- und Meldepflicht in den Herzinfarkt-Registern Jenas von 1982-1990 fehlen für die Register nach der Wende. Sie stellt einen Mangel in der Diagnosesicherung bei Verstorbenen und damit im MIR dar.

Durch das MIR ist für Ärzte eine wichtige Rückkopplung über die Qualität der von ihnen geleisteten Behandlung möglich geworden. Die kontinuierliche Dokumentation gab

wichtige Informationen zur Therapieoptimierung wie z.B. die Erhöhung der β -Rezeptorblocker, ACE- und CSE-Hemmer. Außerdem wird die rekanalisierende Therapie in Jena noch weiter ausgebaut werden. Insbesondere ist ein stärkerer Einsatz der hospitalen Thrombolyse auch bei älteren Patienten zu erwarten.

Die Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Kliniken war eine Voraussetzung für die externe Qualitätssicherung. Die Dokumentation sollte kontinuierlich fortgesetzt werden, um langjährige Trendverläufe erkennen zu können. Auch scheint es möglich, genauere Erkenntnisse im Zusammenhang von Begleiterkrankungen und Prognose der Herzinfarkt-Patienten zu ermitteln.

Mit Hilfe solcher Qualitäts-Register besteht eine gute Aussicht, die Herzinfarkt-Therapie weiter zu standardisieren und zu optimieren. Es stellt ein sehr gutes Instrument zur Beurteilung der eigenen Leistung und der Ist-Situation im Vergleich mit anderen Kliniken dar.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbottsmith CW, Topol EJ, George BS, Stack RS, Kereiakes DJ, Candela RJ, Anderson LC, Harrelson-Woodlief SL, Califf RM (1990): Rate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct related vessel achieved with successful thrombolysis vs. rescue angioplasty. *J Amer Coll Cardiol* 16, 770-778
2. ACC/AHA guidelines for exercise testing (1997): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol* 30, 260–315.
3. ACC/AHA guidelines for exercise testing (1997): Executive Summary. *Circulation* 96, 345–354
4. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction (1999): A Report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of acute myocardial infarction). *J Amer Coll Cardiol* 28, 1328-1428; 1999 Update *J Amer Coll Cardiol* 34, 890-911
5. Arntz HR, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, Agrawal R, Linderer T, Schultheiß HP (1999): Kurz- und Langzeiteinfluss einer frühzeitigen Pravastatin-Kombinationstherapie im Vergleich zu konventioneller Behandlung auf Koronarstenosen und klinische Ereignisse bei Patienten mit Hypercholesterinämie und koronarer Herzerkrankung: Ergebnisse der Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD)-Studie. *Z Kardiol* 88, 582-590
6. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y, Tiefenbrunn AJ, Waever D (1998): Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States. Data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 97, 1150–1156
7. Bertel O (1993): Epidemiologische Aspekte der Herzinsuffizienz: Häufigkeit, Ursachen und Verlauf, *Therapeutische Umschau* 50, 388-393.
8. Brasche S, Holtz H, Voigt G, Bock M (1993): Kardiovaskuläres Risikofaktoren-Profil, Unterschiede zwischen den MONICA-Studienregionen Erfurt/Chemnitz (Ost) und Augsburg (West), *Münchener medizinische Wochenschrift* 135, 431-435
9. Braun J, Dormann A, *Klinikleitfaden, Innere Medizin*, Fischer Verlag, 6. Auflage (1996), 151
10. Casale PN, Jones JL, Wolf FE, Pei Y, Eby LM (1998): Patients treated by cardiologists have a lower inhospital mortality for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 32, 885–889
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH (1990): Blood pressure, stroke and coronary heart disease/overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335, 827–833
12. Darius H, Rupprecht HJ, Meyer J (1997): Aktuelle Therapie der koronaren Herzkrankheit: Konservative Maßnahmen. *Internist* 38, 1168-1178
13. Eisenberg MJ, Topol EJ (1996): Prehospital administration of aspirin in patients with unstable angina and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 156, 1506-1510
14. Ellestad MH (1993): Exercise testing in special situations. *Cardiology Clin*, 241–252
15. Ellis SG, van de Werf F, Ribeiro da Silva E, Topol EJ (1992): Present status of resque coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Amer Coll Cardiol* 19, 681-686
16. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, Walton JA, Nabel EG, Topol EJ (1989): Coronary plasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset. *J Amer Coll Cardiol* 13, 1122-1126

17. EUROASPIRE Study Group (1997): A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Eur Heart J* 18, 1569–1582
18. Fibrinolytic Therapy Trialists` (FTT) Collaborative Group (1994): Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1.000 patients. *Lancet* 343, 311-322
19. Figulla H-R, Richartz BM (2001): Kardiogener Schock. *Intensivmed* 38, 251-256
20. Furberg C, Psaty BM, Meyer JV (1995): Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart Disease. *Circulation* 92, 1326–1331
21. Genoni M, Garzoli G, Pfister M, Siegrist P, Malacrida R, Maggioni A, Moccetti T (1996): ACE-Hemmer beim akuten Herzinfarkt. *Praxis* 85, 548-553
22. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspieger MR, Gersh BJ (1993): Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative therapy for myokardial infarction. *N Engl J Med* 328, 673-679
23. GISSI-1 Collabrative Group (1986): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 397-401
24. GISSI-3 (1994): Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarktion. *Lancet* 343, 1115-1122
25. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J (1999): Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 340, 1162-1168
26. Görgе G, Erbel R (1994): Heparinbolus bei akutem Herzinfarkt? *Dtsch Med Wschr* 119, 438–439
27. Granger CG, Califf RM: Stabilizing the unstable artery. In: Califf RM, Mark DM, Wagner GS. *Acute coronary care*, 2nd ed. Mosby-Year, St. Louis S (1995), 525-541
28. Grines, CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone G, O'Keef J, Overlie P, Donohue B, Chellioh N, Timmis GC (1993): A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapie for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328, 673-679
29. Gross R, Schölmerich P, Gerock W, Meyer J: *Die Innere Medizin*, 8. Auflage, Stuttgart, New York, Schattauer (1994)
30. GUSTO-2-b Angioplasty Substudy Investigators (1997): An International randomized trial of 1.138 patients comparing primary coronary angioplasty vs. tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336, 1621-1628
31. GUSTO-Angiographic Investigators (1993): The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329, 1615-1622
32. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR (1983): Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myokardial infarction. *Amer Heart J* 106, 965-973
33. Heinemann L, Barth W, Löwel H (1998): Zur Validität der Herz-Kreislauf-Mortalitäts-Statistik der ehemaligen DDR. *Z für Gesundheitswiss.*, 108-119
34. Hennekens CH, Godfried SL, Gaziano LM, Buring JE (1996): Adjunctive drug therapy of acute myokardial infarction. *N Engl J Med* 334, 1660- 1667
35. Henning H, Gülpin EA, Covell JW, Swan EA, O'Rourke RA, Ross J (1979): Prognosis after acute myocardial infarction: a multivariate analysis of mortality and survival. *Circulation* 59, 1124
36. Heuinroth KM, Werdan K (1999): Medikamentöse Therapie mit β -Rezeptorblockern. In: Gribenow R, Gülker H, Dominiak P, Piper H M: *Autonomes Nervensystem und Koronare Herzkrankheit*. Novartis Pharma, Nürnberg, 237-294
37. Holmes DR, Bates ER, Kleinmann NS (1995): Contemporary reperfusion therapie for cardiogenic shock: The GUSTO I Trial experience. *J Am Coll Cardiol* 26, 668-674

38. Hort W (1989): pathologisch-anatomische Befunde beim plötzlichen Herztod. *Z Kardiologie* 78, 619-632
39. Huber K, Niessner A, Niessner H (2001): Niedermolekulare Heparine bei akutem Koronarsyndrom. *Herz* 26, 53-60
40. ISIS-2 Collaborative Group (1988): Randomised trial of intravenous streptokinase, oral Aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 349-360
41. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995): A randomized trial comparing captopril vs. placebo, oral mononitrate vs. placebo and intravenous magnesium sulphate vs. control among 58.043 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345, 669-685
42. Jollies JG, DeLong ER, Peterson ED (1996): Outcome of acute myocardial infarction according to the specialty of the admitting physician. *N Engl J Med* 335, 1880-1887
43. Kannel WB (1989): Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 7, 1-9
44. Kannel WB, Larson M (1993): Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. *Cardiology* 82, 137-152
45. Ketley D, Woods KL (1993): Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 342, 891-894
46. Koch KC, von Dahl J (1998): Bedeutung nicht invasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für Diagnose und Prognose der KHK. *Internist* 39, 684-696
47. Koenig W (1998): Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit. *Z Kardiol* 87, 3-7
48. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U (1992): Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip-ratio, smoking, alcohol, age and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey, *Arteriscler Thromb*, 778-788
49. Kübler W (1996): Nitrate-ein aktuelles Therapiekonzept? *Heidelberg. Herz* 21, 2-3
50. Kuhn C, Werdan K (2000): Akuter Myokardinfarkt: Nichtinterventionelle Standardtherapie in der ICU, *Intensivmed.* 37, 488-506
51. Lang E (1996): Sekundärprävention des Myokardinfarktes, *Geriatric Praxis*; 8, 24-33
52. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni GT (1995): ACE-Inhibitors use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 92, 3132-3137
53. Leitner E-R (1998): Prognostische Bedeutung von Herzrhythmusstörungen im Belastungs-EKG. *Herzschr. Therapie und Elektrophysiologie* 9, 197-202
54. Lightwood JM, Glantz SA (1997): Short-term economic and health benefits of smoking cessation. Myocardial infarction and stroke. *Circulation* 96, 1089-1096
55. Lincoff A, Topol EJ (1993): Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction. *Circulation* 87, 1792-1805
56. Loick HM, Poelaert J, van Aken H (1997): TEE in Anästhesie und Intensivmedizin- Der diagnostische Stellenwert der transösophagealen Echokardiographie. *Anästhesist* 46, 504-514
57. Löwel H., Engel S, Hörmann S, Gostomzyk J, Bolte HD, Keil U (1999): Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Notfallmedizin*, 652-661
58. Marques-Vidal P, Ferrieres J, Metzger MH, Cambou JP, Filipiak B, Löwel H, Keil U (1997): Trends in coronary heart disease morbidity and mortality and acute coronary care and case fatality from 1985-1989 in southern Germany and south-western France. *Eur Heart J* 18, 816-821
59. Meierhenrich R, Carlsson J, Brockmeier J, Miketic S, Sorges E, Tebbe U (2000): Akuter Myokardinfarkt bei Patienten mit angiographisch unauffälligen Koronararterien: Klinische Charakterisierung und Verlaufsbeobachtung. *Z Kardiol* 89, 36-42
60. Michels KB, Yusuf S (1995): Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates. *Circulation* 91, 476-485

61. Milavetz J, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR, Gibbons RJ (1998): Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 31, 1246–1251
62. Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF (1991): Correlation between resting ST segment depression, exercise testing, coronary angiography, and long-term prognosis. *Am Heart J* 122, 1617–1628
63. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF (1991): Comparison of the ramp vs. standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 17, 1334–1342
64. Neuhaus KL, Vogt A, Harmjanz D, Leitner DR, Wirtzfeld A, Niederer W, Merx W for the ALLK study group (1996): primary PTCA in acute myocardial infarction. Results from a german multicenter registry. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 27, 62
65. Newby KL, Rutsch WR, Califf RM, Simons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F, for the GUSTO-I investigators (1996): Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 27, 1646–1655
66. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shustermann NH, for the US carvedilol heart failure study (1996): The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334, 1349–1353
67. Pfeffer MA (1995): ACE inhibitors in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 332, 118–120
68. Porembka DT (1998): Use of transesophageal and transthoracic echocardiography for monitoring and diagnosis of critical illness. *Crit Care* 4, 195–207
69. Preisack MB (1998): Elsenberger R, Athanasiadis, Karsch KR: Einfluss der Gefäßdissektion auf das Langzeitergebnis nach transluminaler perkutaner koronarer Angioplasty. *Z Kardiol* 87, 41–50
70. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre R, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD (1995): The risk of Myocardial Infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 274, 620–625
71. Quentemeier A (1999): Kann Qualitätssicherung die Behandlungsergebnisse verbessern? *Trauma und Berufskrankheit*, 5-7
72. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveiro LG, Gasquez A, Amino JG, Tavares JR, Petrizzo A, Torossian S, Duprat-Filho R (1993): Randomized trial of direct coronary angioplasty vs. intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol* 22, 376-380
73. Roberts R, Rogers WJ, Mueller SH (1991): Immediate vs. deferred β -receptorblockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction. (TIMI)IIB Study. *Circulation* 83, 422-437
74. Rogers WJ, Boelby LJ, Chandra NC (1994): Treatment of myocardial infarction in the United States (1990–1993) Observation from the National Registry of Myocardial infarction. *Circulation* 90, 2103–2114
75. Rosenson RS (1993): Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 22, 933-940
76. Roux S, Christteller S, Lüdin E (1992): Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: A metaanalysis. *J Amer Coll Cardiol* 19, 671-677
77. Ruschitzka FT Noll G, Lüscher TF (1999): Kalziumantagonisten, Resultate neuer Studien und ihre Bedeutung für die Praxis. *Internist* 40, 225-234
78. Rustige J, Senges J, Schöps W, Schiele R, Gillmann H (1991): Zu wenige Patienten mit akutem Herzinfarkt erhalten eine Thrombolyse. *Deutsches Ärzteblatt* 88, 1986–1988

79. Rustige J., Schiele R, Burczyk U, Koch A, Gottwick M, Neuhaus KL, Tebbe U, Uebis R, Senges J (1997): The 60-Minutes Myocardial Infarction Project. Treatment and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 18, 1438-1446
80. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, Pfeffer MA, Braunwald E (1998): Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation* 97, 1446-1452
81. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC (1996): The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335, 1001-1009
82. Saunamäki KI, Andersen JD (1985): Postmyocardial infarction exercise testing: Clinical significance of ventricular function index and ventricular arrhythmias. *Acta Med. Scand* 218, 271-278
83. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994): Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 349, 1383-1389
84. Schächinger V, Zeiher AM (1997): NO in der Therapie der Angina pectoris: Nitrate oder Molsidomin. *Internist* 38, 438-447
85. Schiele R., Wienbergen H, Gitt A, Schneider S, Heer T, Fischer F, Senges J (1999): Das Ludwigshafener Herzinfarkt-Projekt, *Intensivmedizin*, 722-726
86. Schunkert H, Kromer EP: Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Springer, Berlin Heidelberg, New York (1999), 141-197
87. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Glunz HG, Voigtländer T, Limbourg P, Stuby K, Berg G, Gieseler U, Jakob M, Hauptmann P, Senges J (1999): Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung nach akutem Myokardinfarkt in Deutschland: Klinische Praxis vs. Richtlinien MITRA-Studie. *Z Kardiologie* 88, 795-801
88. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Glunz HG, Heinrich F, Wagner S, Zahn R, Stuby K, Berg G, Voigtländer T, Gieseler R, Jakob M, Hauptmann P, Senges J (1997): Koronare Herzkrankheit: Frühbehandlung des akuten Myokardinfarktes: Umsetzung von Therapierichtlinien in den klinischen Alltag, MITRA-Pilotphase. *Z Kardiologie* 86, 273-283
89. Schüttler J, Neglein J, Bremer F (2000): Checkliste Anästhesie. Stuttgart, New York. Thieme, 389
90. Schwandt P, Richter WO: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer-Verlag Stuttgart, New York, 253
91. Schwartz L, Bourassa MG, Resperance J (1988): Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after PTCA. *N Engl J Med* 318, 1714-1719
92. Selbmann H-K (2001): Externe Qualitätssicherung in Deutschland-Der aktuelle Stand. *Medizinische Klinik*, 754-759
93. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995): for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group, Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333, 1301-1307
94. Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD: Lehrbuch der Inneren Medizin, 8. Auflage. Thieme (1994)
95. Simoons ML (1994): Myocardial infarction: ACE inhibitors for all for ever? *Lancet* 344, 297-298
96. Simoons ML, Arnold AE, Bertriu A, DeBono DP, Col J, Dougherty FC, Essen R, Lambertz H, Hubsen J, Meier B, Michel PL, Raynaud P, Rutsch W, Sanz GA, Schmidt W, Serruys PW, Thery C, Uebis R, Vahanian A, van de Werf A, Wilems G M, Wood

- D, Verstraete M (1988): Thrombolysis with rt-PA in acute myocardial infarction. No additional benefit of immediate PTCA. *Lancet* 1, 197-202
97. Sorges E, Carlsson J, Miketic S, Kirchner A, Tebbe U (1999): Sofortdiagnose durch den zuerst eintreffenden Arzt. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 8, 727-736
 98. Stark H, Enderlein G, Heuchert G (1998): Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Forschung 802, Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW, 327
 99. Sundqvist K, Atterhög JH, Jogestrand T (1986): Effect of digoxin on the electrocardiogram at rest and during exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol* 57, 661-665
 100. Swedberg K, Held P, Kjekshtus J (1992): Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 327, 678-684
 101. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators (1993): Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342, 321-328
 102. The GUSTO Investigators (1993): An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329, 673-682
 103. The International Study Group (1990): Inhospital mortality and clinical course of 20.891 patients with suspected myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 336, 71
 104. The ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1986): Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 57-66
 105. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (1996): Acute Myocardial Infarction: prehospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 17, 43-63
 106. Théroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF (1979): Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 301, 341-345
 107. TIMI Study Group (1989): Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the TIMI phase II trial. *N Engl J Med* 320, 818-827
 108. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbott-Smith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW (1987): A randomized trial of immediate vs. delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 317, 581-588
 109. Trenkwalder P, Schuster HP, Lydtin H, Wilms K, Lindner UK (2000): Arterielle Hypertonie, Definition-Pathogenese-Diagnose. *Der Internist* 41, 41-47
 110. Tschudi MR, Noll G, Lüscher TF (1997): Pharmakotherapie der Arteriosklerose und ihrer Komplikationen. *Schweiz Med Wschr* 127, 636-649
 111. VANQWISH-(Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital), Trial Investigators (1998): Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 338, 1785-1793
 112. Voelker W, Metzger F, Fehske W, Flachskampf F, Bibra H, Brennecke R, Mohr-Kahaly S, Kneissl GD, Hoffmeister HM, Engberding R, Funck RC, Erbel R (2000): Eine standardisierte Dokumentationsstruktur zur Befunddokumentation in der Echokardiographie für den Arbeitskreis Standardisierung und LV-Funktion der Arbeitsgruppe kardiovaskulärer Ultraschall der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Herz- und Kreislaufforschung. Z Kardiologie* 89, 176-185
 113. Vogt A, Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus K L (1993): Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after

- thrombolysis for acute myocardial infarction. Retrospective analysis of four German multicenter Studies. *J Amer Coll Cardiol* 21, 1391-1395
114. Völler H, Dietz R: Linksventrikuläres Remodeling (1999): Pathophysiologische Mechanismen und Therapieempfehlungen. *Z Kardiologie* 88, 982-990
 115. Wagner S, Burczyk U, Schiele R, Bergmeier C, Rustige J, Gottwik M, Senges J (1998): The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction. *Eur Heart J* 19, 879-884
 116. Wagner S, Schneider S, Schiele R, Fischer F, Dehn H, Grube R, Becker G, Baumgärtel B, Altmann E, Senges J (1999): Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998: Therapie und hospitaler Verlauf. Ergebnisse des Myokardinfarkt-Registers (MIR) in Deutschland. *Z Kardiologie* 88, 857-867
 117. Weld FM, Chu KL, Bigger JT, Rolnitzky LM (1981): Risk stratification with low-level exercise testing 2 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 64, 306-314
 118. Witthaut R, Werdan K (1998): Neue Aspekte der Therapie des akuten Myokardinfarktes für den Notarzt. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 23, 107-118
 119. Younis LT, Chaitman BR (1993): The prognostic value of exercise testing. *Cardiol Clin* 11, 229-240
 120. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P (1994): Effect of coronary bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 344, 1446
 121. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt A, Heer T, Wienbergen H, Gottwik M, Altmann E, Grube R, Becker G, Baumgärtel B, Senges J (2000): Transfer of patients with acute myocardial infarction for primary or acute angioplasty from hospitals without the facilities to perform angioplasty- results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *Herz*, 667-675
 122. Zeitung zum Projekt Herzinfarkt-Register (MIR), Ausgabe 1, Blickpunkt Herzinfarkt (1997), 1-8
 123. Zeymer U, Neuhaus K-L (1996): Unterschiedliche Schemata der Thrombolyse beim akuten Herzinfarkt. *Intensivmed* 33, 316-322
 124. Zeymer U, Neuhaus K-L (1997):): Reperfusionstherapie beim akuten Herzinfarkt. Thrombolyse oder Ballondilatation? *Dtsch Med Wschr* 122, 1081-1085

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Prof. Dr. med. Thiele, Frau Dr. med. Gassel und Frau Dr. Madzgalla,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Essen, 03.03.2003

S. Murat Çetin

Lebenslauf

Name	Çetin
Vorname	Süreyya Murat
Geburtsort	Ankara/Türkei
Geburtsdatum	25.01.1974
Staatsangehörigkeit	deutsch
Wohnort	Windmühlenstr. 2 45147 Essen
08/1980 - 06/1985	Grundschule Bonneberg
08/1985 - 06/1991	Realschule Vlotho
08/1991 - 06/1994	Gymnasium Vlotho, Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
08/1994 - 07/2001	Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
07/2001 - 12/2002	Arzt im Praktikum an der Universitäts-Klinik Essen
01/2003	Assistenzarzt an der Universitäts-Klinik Essen, Abteilung Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie

Essen, den 03.03.2003

S. Murat Çetin

Danksagung

Frau Prof. Dr. med. habil. R. Thiele, Leiterin der Abteilung für Internistische Intensivmedizin der Klinik für Innere Medizin Jena, Bereich Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität Jena, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas. Ihr gilt ganz besonders Dank für die vielfältigen Anregungen und die konstruktive Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Thematik.

Oberärztin Frau Dr. med. Gassel danke ich sehr für die tatkräftige Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der Erhebungen.

Frau Dr. Madzgalla sei hiermit besonderer Dank gerichtet für ihre Mühe und persönliches Engagement im Einsatz der medizinischen Geräte.